

Josiane Fischer

**NÍVEIS CIRCULANTES DE INTERLEUCINAS 6, 10 E 17 COMO  
MARCADORES PROGNÓSTICOS NA CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas  
da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do Grau de  
Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de  
Lucca Schiavon

Florianópolis

2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da  
Biblioteca Universitária da UFSC.

Fischer, Josiane

NÍVEIS CIRCULANTES DE INTERLEUCINAS 6, 10 E  
17 COMO MARCADORES PROGNÓSTICOS NA CIRROSE  
HEPÁTICA / Josiane

Fischer ; orientador, Prof. Dr. Leonardo de  
Lucca Schiavon

- Florianópolis, SC, 2016.

139 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde. Programa de Pós Graduação em  
Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Cirrose Hepática.  
3. Interleucinas. 4. Inflamação sistêmica. I.  
de Lucca Schiavon, Prof. Dr. Leonardo. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.  
III. Título.

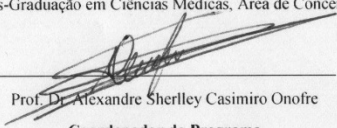
**JOSIANE FISCHER**

**Níveis circulantes de interleucinas 6, 10 e 17 como marcadores  
prognósticos na cirrose hepática**

Esta dissertação foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

**MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

E aprovada em 01 de fevereiro de 2016, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica**.

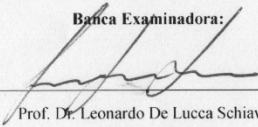


---

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

**Coordenador do Programa**

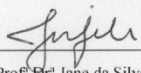
**Banca Examinadora:**



---

Prof. Dr. Leonardo De Lucca Schiavon

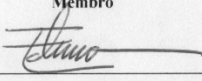
**Presidente/Orientador**



---

Prof. Dr.ª Jane da Silva

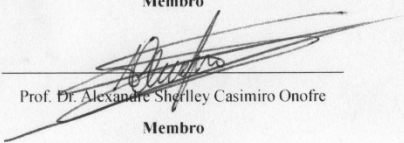
**Membro**



---

Prof. Dr. Fabricio de Souza Neves

**Membro**



---

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

**Membro**

**Florianópolis, 2016**



Este trabalho é dedicado aos meus colegas de classe, meu orientador, colegas de profissão e meus queridos pais.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço principalmente ao Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon por todo o seu auxílio na realização deste trabalho, excepcional médico e orientador.

A Profa. Dra. Janaína Luz Narciso-Schiavon e às residentes Débora Tonon, Emília Thiemi Bansho pela ajuda na inclusão dos pacientes ambulatoriais. À Prof Tânia Silvia Frode e Letícia Muraro Wildner e Silvana Vigil pelo seu auxílio imprescindível na realização dos testes laboratoriais.

A gastroenterologista e colega de mestrado Telma Erotides Silva por estar sempre disponível a responder questões relativas à coletas de dados. E a todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente na resolução deste trabalho.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar da pesquisa.

Aos meus pais Sérgio e Jurema Fischer, que sempre me apoiaram durante minha formação.

A instituição Universidade Federal de Santa Catarina, por propiciar esta grande oportunidade de ganho de conhecimento.





“Os que se encantam com a prática sem a ciência  
são como os timoneiros que entram no navio sem  
timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu  
destino”. (Leonardo da Vinci)



## RESUMO

**Introdução:** A ativação do sistema inflamatório está presente desde as fases iniciais da cirrose e está associada a níveis elevados de citocinas. Entretanto, ainda faltam dados sobre o significado prognóstico das citocinas circulantes no cirrose hepática. Buscamos investigar o significado prognóstico da IL-6, IL-10 e IL-17 em pacientes com cirrose estável e em indivíduos internados por descompensação aguda (DA) da cirrose. **Métodos:** Este estudo prospectivo incluiu duas coortes: (1) cirrose estável atendidos no ambulatório (n = 118), e (2) indivíduos internados por DA (n = 130). Trinta indivíduos saudáveis serviram como grupo de controle. Os critérios de *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) foram aplicados de acordo com o Consórcio EASL-CLIF.

**Resultados:** Níveis de IL-6 e IL-10 se mostraram mais elevados em ambos os grupos de pacientes com cirrose, em comparação com o grupo controle, e também em doentes com DA em relação à cirrose estável ( $P < 0,05$ ). Na cirrose estável, durante um período de acompanhamento médio de 17 meses, um evento (hospitalização, morte ou transplante hepático) ocorreu em 26 pacientes e foi associado com maior nível de IL-6 (3,56 pg / mL vs. 2,13 pg / mL,  $P = 0,013$ ) e IL-10 (0,54 pg / mL vs. 0,22 pg / mL,  $p = 0,021$ ), mas não de IL-17. Na coorte de pacientes hospitalizados, 39 pacientes faleceram após 90 dias de seguimento. A análise de regressão logística mostrou que a morte na coorte de DA foi independentemente associada com ascite (OR 6,286, 95% CI 1.826 - 21.635;  $P = 0,004$ ), MELD (OR 1,300, 95% CI 1,175-1,439;  $P < 0,001$ ) e IL-6 (OR 1,002, IC de 95% 1.000 - 1,004,  $P = 0,029$ ). A AUROC de IL-6 para prever a mortalidade em 90 dias foi de  $0,779 \pm 0,046$  e a probabilidade de sobrevida na Kaplan-Meier foi de 90,0% para o IL-6  $< 21$  pg / mL e 46,7% para o IL-6  $\geq 21$  pg / mL ( $P < 0,001$ ). Os níveis de citocinas foram avaliados na predição de infecção bacteriana. A análise de regressão mostrou que a infecção bacteriana diagnosticada durante as primeiras 48 horas após a admissão estava associada com IL-6, proteína C reativa (PCR) e ascite. IL-6 exibiu maior AUROC do que a PCR para prever a infecção bacteriana ( $0,831 \pm 0,043$  vs.  $0,763 \pm 0,048$ , respectivamente). Níveis mais elevados de IL-6 foram observados em pacientes com ACLF mesmo na ausência de infecção bacteriana, enquanto que a IL-10 foi mais elevada apenas em indivíduos com infecção relacionada a ACLF. Os níveis de citocinas foram reavaliados no terceiro dia de internação em 74 indivíduos. Não houve diferenças entre os níveis da admissão e do terceiro dia para a IL-6. Níveis mais baixos de IL-10 foram observados no terceiro dia, independentemente

da presença de ACLF ou morte durante o seguimento. No entanto, os níveis de IL-17 caíram significativamente apenas naqueles que morreram durante o acompanhamento. **Conclusão:** Níveis circulantes de IL-6, IL-10 e IL-17 são de valor prognóstico em pacientes com cirrose.

**Palavras-chave:** Cirrose Hepática, Citocinas, Interleucina-6, Interleucina-10, Interleucina-17.

## ABSTRACT

**Introduction:** Activation of inflammatory system is present from the early stages of cirrhosis and it is associated with elevated levels of cytokines. However, data about the prognostic significance of circulating cytokines in liver cirrhosis is still lacking. We sought to investigate the prognostic significance of IL-6, IL-10 and IL-17 in patients with stable cirrhosis and in subjects admitted for acute decompensation (AD) of cirrhosis. **Methods:** This prospective study included two cohorts: (1) stable cirrhosis attended in the Outpatient Clinic (n = 118), and (2) subjects hospitalized for AD (n = 130). Thirty healthy subjects served as control group. The acute-on-chronic liver failure (ACLF) criteria were applied according to the EASL-CLIF Consortium. **Results:** IL-6 and IL-10 levels were higher in both groups of patients with cirrhosis as compared to control group and also in patients with AD in relation to stable cirrhosis ( $P < 0.05$ ). In stable cirrhosis, during a median follow-up of 17 months, an event (hospitalization, death or liver transplantation) occurred in 26 patients and was associated with higher IL-6 (3.56 pg/mL vs. 2.13 pg/mL,  $P = 0.013$ ) and IL-10 (0.54 pg/mL vs. 0.22 pg/mL,  $P = 0.021$ ), but not IL-17 levels. In the hospitalized cohort, 39 patients died after 90 days of follow-up. Logistic regression analysis showed that death in AD cohort was independently associated with ascites (OR 6.286, 95% CI 1.826 – 21.635;  $P = 0.004$ ), MELD (OR 1.300, 95% CI 1.175 – 1.439;  $P < 0.001$ ) e IL-6 (OR 1.002, 95% CI 1.000 – 1.004,  $P = 0.029$ ). The AUROC of IL-6 to predict 90-day mortality was  $0.779 \pm 0.046$  and the Kaplan–Meier survival probability was 90.0% for IL-6  $< 21$  pg/mL and 46.7% for IL-6  $\geq 21$  pg/mL ( $P < 0.001$ ). Cytokine levels were evaluated in the prediction of bacterial infection. Regression analysis showed that bacterial infection diagnosed during the first 48 hours after admission was associated with IL-6, CRP and ascites. IL-6 exhibited higher AUROC than CRP for predicting bacterial infection ( $0.831 \pm 0.043$  vs.  $0.763 \pm 0.048$ , respectively). Higher IL-6 levels were observed in ACLF patients even in the absence of bacterial infection whereas IL-10 was higher only in subjects with infection-related ACLF. Cytokines levels were reassessed at the third day of hospitalization in 74 subjects. No differences between admission and third-day levels were noted for IL-6. Lower IL-10 levels were observed at third day regardless of the presence of ACLF or death during follow-up. However, IL-17 levels

dropped significantly only in those who died during follow-up.

**Conclusion:** Circulating IL-6, IL-10 and IL-17 are of prognostic value in patients with cirrhosis.

**Keywords:** Liver cirrhosis, Cytokines, Interleukin-6, Interleukin-10, Interleukin-17.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Classificação da cirrose utilizando parâmetros histológicos, clínicos, hemodinâmicos e biológicos.....	27
<b>Figura 2</b> – Esquema de acompanhamento da coorte de pacientes cirróticos estáveis.....	40
<b>Figura 3</b> – Esquema de acompanhamento da coorte de pacientes cirróticos hospitalizados.....	41
<b>Figura 4</b> - Concentrações de IL-6 em relação ao grupo de estudo.....	48
<b>Figura 5</b> - Concentrações de IL-10 em relação ao grupo de estudo.....	49
<b>Figura 6</b> - Concentrações de IL-17 em relação ao grupo de estudo.....	50
<b>Figura 7</b> - Curva de Kaplan–Meier para sobrevida livre de eventos em pacientes cirróticos estáveis de acordo com o nível de IL-10.....	54
<b>Figura 8</b> - Curva de Kaplan–Meier para sobrevida em 90 dias de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo os níveis de IL-6.....	58
<b>Figura 9</b> - Curvas ROC da IL-6 e PCR para o diagnóstico de infecção bacteriana.....	62
<b>Figura 10</b> - Níveis de IL-6 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação.....	64
<b>Figura 11</b> - Níveis de IL-10 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação.....	65
<b>Figura 12</b> - Níveis de IL-17 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação.....	66

**Figura 13** – Evolução dos níveis de IL-6 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.....67

**Figura 14** – Evolução dos níveis de IL-10 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.....68

**Figura 15** – Evolução dos níveis de IL-17 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.....69



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Escore de Child-Pugh.....	26
<b>Tabela 2</b> – Escore CLIF-SOFA.....	28
<b>Tabela 3</b> – Critérios Diagnósticos para ACLF.....	29
<b>Tabela 4</b> – Limite de detecção das citocinas.....	43
<b>Tabela 5</b> – Coeficientes de Variação intra e interensaio.....	43
<b>Tabela 6</b> - Características dos pacientes incluídos de acordo com o grupo estudado.....	46
<b>Tabela 7</b> - Fatores associados com a presença de eventos entre pacientes com cirrose estável.....	52
<b>Tabela 8</b> - Fatores associados com mortalidade em 90 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.....	56
<b>Tabela 9</b> - Fatores associados à infecção bacteriana diagnosticada nas primeiras 48 horas em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.....	60
<b>Tabela 10</b> - Desempenho da IL-6 e da proteína C reativa para o diagnóstico de infecção nas primeiras 48 horas de hospitalização por descompensação aguda da cirrose.....	63



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACLF - *Acute-on-chronic liver failure*

DAMPs - Partículas associadas a dano tecidual

DP - Desvio Padrão

EHNA – Esteatohepatite não alcoólica

HCV – Vírus da Hepatite C

HDA – Hemorragia digestiva alta

IL – Interleucina

MELD - *Model for end-stage liver disease*

PAMPs - Padrões moleculares de patógenos

PCR – Proteína C reativa

RNI - Relação normatizada internacional

RRPs - receptores de reconhecimento de padrões

TAP – Tempo de protrombina



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>23</b>
1.1 CIRROSE HEPÁTICA .....	23
1.1.1 Aspectos Gerais Da Cirrose Hepática: .....	23
1.1.2 Fisiopatologia .....	23
1.1.3 História natural: .....	24
1.2 CIRROSE E RESPOSTA IMUNE: .....	29
1.2.1 Imunodeficiência induzida pela cirrose: .....	29
1.2.2 Inflamação sistêmica induzida pela cirrose.....	30
1.2.3 Biomarcadores relacionados à resposta inflamatória na cirrose.....	32
1.2.4 Biomarcadores na infecção bacteriana.....	33
<b>2. JUSTIFICATIVA:.....</b>	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS:.....</b>	<b>37</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	37
3.1.2 Objetivos Específicos: .....	37
<b>4. MÉTODOS: .....</b>	<b>39</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO: .....	39
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM: .....	39
4.3 PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO: .....	40
4.3.1 Protocolo de seguimento: .....	40
4.3.2 Variáveis sociodemográficas e clínicas .....	41
4.3.3 Variáveis laboratoriais .....	41
4.3.4 Modelos prognósticos .....	42
4.3.5 Dosagem da concentração sérica das citocinas IL-6, IL-10 e IL- 17.....	42
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA: .....	43
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
<b>5. RESULTADOS:.....</b>	<b>45</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA: .....	45
5.2 COMPARAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO: .....	47
5.3 CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS EM PORTADORES DE CIRROSE ESTÁVEL:.....	50
5.4 CONCENTRAÇÕES DAS CITOCINAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE:.....	54
5.5 DESEMPENHO DAS CITOCINAS PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO BACTERIANA NA CIRROSE: .....	58

5.6	CONCENTRAÇÕES DE IL-6, IL-10 E IL-17 EM PACIENTES COM <i>ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE</i> :	63
5.7	EVOLUÇÃO NOS NÍVEIS DE CITOCINAS DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS DIAS DE INTERNAÇÃO:	66
6.	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>71</b>
7.	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>77</b>
8.	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>79</b>
9.	<b>APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados (ICD)</b>	<b>91</b>
10.	<b>APÊNDICE B – ICD – Internados – admissão</b>	<b>103</b>
11.	<b>APÊNDICE C – ICD – Internados – avaliação 48 hs</b>	<b>117</b>
12.	<b>APÊNDICE D – ICD – Internados – avaliação final</b>	<b>123</b>
13.	<b>APÊNDICE E – ICD – Internados – avaliação 30 e 90 dias</b>	<b>131</b>
14.	<b>ANEXO A – Certificado de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)</b>	<b>135</b>
15.	<b>ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP</b>	<b>137</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 CIRROSE HEPÁTICA**

#### **1.1.1 Aspectos gerais da cirrose hepática:**

A cirrose representa o estágio final das doenças hepáticas crônicas que são acompanhadas por fibrose progressiva e é caracterizada pelo desenvolvimento de nódulos regenerativos e uma resposta inflamatória crônica sustentada (1). Uma vez estabelecida, a cirrose está associada a aumento de morbidade, desenvolvimento de complicações graves e diminuição da qualidade de vida (1).

A mortalidade relacionada à doença hepática está aumentando globalmente (2). A cirrose é a quinta causa de morte no Reino Unido e a décima segunda nos Estados Unidos, mas a quarta na faixa etária entre 45 e 54 anos, neste país (3, 4). No Brasil pouco se conhece sobre a epidemiologia da cirrose (5, 6), mas segundo dados de mortalidade do DATASUS a hepatopatia é a oitava causa de morte no Brasil (7). Além disso, desde 2007 há um aumento no número absoluto de admissões hospitalares por doença hepática no Brasil. Mais de um terço destas hospitalizações é causado por cirrose, com uma taxa média de 29.800 internações por ano, o que demonstra que o impacto da cirrose no Sistema Único de Saúde não é somente significativo como também progressivo (8).

As principais causas de fibrose hepática, e consequentemente de cirrose, em países desenvolvidos incluem a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), abuso de álcool e esteatohepatite não alcoólica (EHNA) (9). Nos países em desenvolvimento, especialmente na Ásia, a hepatite B crônica é a principal causa de cirrose (10). Outras causas menos comuns incluem hepatite autoimune, doenças metabólicas (Doença de Wilson, hemocromatose hereditária, deficiência de alfa 1-antitripsina), cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, lesão hepática induzida por fármacos (metotrexate, isoniazida, entre outros) e obstrução ao fluxo venoso hepático (Síndrome de Budd-Chiari) (11, 12).

#### **1.1.2 Fisiopatologia**

A cirrose resulta de diversos mecanismos de dano hepático que levam à necroinflamação e à fibrogênese. Histologicamente, isto se caracteriza por uma regeneração nodular difusa envolta por densos

septos fibróticos com consequente extinção do parênquima e colapso das estruturas, causando uma grande distorção da arquitetura vascular hepática (13).

O desenvolvimento da fibrose implica em alteração dos componentes da matriz extracelular (MEC) (11, 12). Estas alterações são mediadas principalmente por células inflamatórias (linfócitos, monócitos/macrófagos) produtoras de citocinas (especialmente o TGF- $\beta$ ) que irão atuar nas células estelares, as principais sintetizadoras da MEC. Há outros mecanismos fibrogênicos não mediados por células inflamatórias e citocinas como, por exemplo, as espécies reativas do oxigênio, metabólitos do álcool e antígenos dos granulomas esquistossomóticos (11, 12, 14, 15).

As células estelares, sob a ação das citocinas, sofrem um processo de diferenciação dando origem aos miofibroblastos. Essas células estelares ativadas migram e se acumulam em sítios de reparo tecidual secretando grandes quantidades de matriz extracelular e regulando a sua degradação. Em estágios avançados da cirrose, o fígado contém aproximadamente seis vezes mais MEC do que o normal, incluindo colágeno (tipos I, III e IV), glicoproteínas e proteoglicanos (9, 11).

Com a progressão da doença e o acúmulo da fibrose, os septos se tornam mais grossos e os nódulos menores, essa observação pôde dar origem a uma subclassificação histológica da cirrose: o sistema de estadiamento de Laennec que subdivide a cirrose em três estádios baseados na grossura dos septos e no tamanho dos nódulos (16).

A fibrogênese provoca uma capilarização dos sinusóides chamada remodelamento sinusoidal. A inflamação também leva à oclusão vascular e à angiogênese (neoformação de vasos), formando *shunts* intra-hepáticos e induzindo à disfunção endotelial (1, 17). A disfunção endotelial é caracterizada pela liberação inadequada de vasodilatadores, principalmente o óxido nítrico (18). Essa alteração, associada às mudanças estruturais observadas na hepatopatia crônica cria um aumento na resistência intravascular intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal o que eleva a pressão portal. Como uma resposta adaptativa, há uma vasodilatação esplâncnica e sistêmica que, em conjunto com a hipertensão portal, apresenta um papel central na patogênese da ascite, da síndrome hepatorenal e hepatopulmonar, na formação de varizes e encefalopatia hepática (1).

### **1.1.3 História natural:**



Geralmente a cirrose hepática é assintomática até surgirem as complicações (19). O diagnóstico pode ser acidental pelos achados do exame clínico de rotina ou através de alterações laboratoriais. Os pacientes eventualmente se apresentam com sintomas inespecíficos como anorexia, letargia, astenia, dor abdominal, perda de peso ou mais específicos como ascite, icterícia e prurido. Os sinais de hepatopatia crônica no exame físico são: aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, atrofia muscular, vasos colaterais na parede abdominal, além de esplenomegalia, ascite, icterícia, asterixis, entre outros (20, 21).

Conforme a doença progride, a pressão portal aumenta e a função hepática diminui, resultando no aparecimento de sangramento gastrointestinal secundário à hipertensão portal, ascite, encefalopatia e icterícia (22). Varizes esofágicas e ascite normalmente se desenvolvem com um gradiente de pressão venosa hepática acima de 10 mmHg (16). O desenvolvimento de qualquer uma dessas complicações marca a transição da forma “compensada” para a forma “descompensada”. A progressão pode ser acelerada pelo desenvolvimento de outras complicações tais como disfunção renal (síndrome hepatorenal), síndrome hepatopulmonar, peritonite bacteriana espontânea e outras infecções bacterianas (22). O carcinoma hepatocelular também é uma complicação que pode acontecer em todas as etiologias de cirrose e que pode acelerar o curso da doença em qualquer estágio. Ascite geralmente é o primeiro sinal de cirrose descompensada e a taxa de transição para um estágio de descompensação ocorre em cerca de 5-7% ao ano (23). A média de sobrevida dos pacientes com cirrose compensada chega a mais de 12 anos, enquanto na cirrose descompensada essa taxa é em torno de dois anos (22, 23). Devido a esta grande diferença na sobrevida, a cirrose compensada e a descompensada são consideradas duas entidades distintas, além disso, seu curso clínico, seus indicadores prognósticos e suas causas de morte também são diferentes (24).

O curso da cirrose é extremamente variável de paciente para paciente, deste modo, estabelecer um prognóstico para o cirrótico permanece uma tarefa desafiadora. Nos últimos anos, esforços foram empregados no desenvolvimento de ferramentas prognósticas. O escore de Child-Pugh tem sido a referência por muitos anos na avaliação do prognóstico da cirrose. Este escore inclui três variáveis laboratoriais (bilirrubina, tempo de protrombina e albumina) e duas variáveis clínicas (ascite e encefalopatia) (Tabela 1). Vários estudos demonstraram que o escore de Child-Pugh é um preditor independente de mortalidade (25, 26), além de ter suas variáveis amplamente disponíveis permitindo cálculo à beira do leito. No entanto há limitações importantes, como a

interpretação subjetiva de alguns dos parâmetros utilizados. Além disso, como seus pontos de corte foram selecionados de forma empírica, não existe evidência de que a progressão de uma classe para a outra se traduz em aumento no risco de mortalidade. O escore MELD (*model for end-stage liver disease*) é um escore contínuo baseado em três variáveis objetivas (bilirrubina, relação normalizada internacional e creatinina), mas com cálculo complexo, havendo necessidade de ferramentas específicas para seu uso rotineiro (27). O MELD provou ser um bom marcador de mortalidade precoce para um vasto espectro de causas de cirrose. É especialmente útil e amplamente utilizado para alocação dos candidatos a transplante hepático (27).

Tabela 1- Escore de Child-Pugh.

Pontos	1	2	3
<b>Encefalopatia</b>	Ausente	Graus I e II	Graus III e IV
<b>Ascite</b>	Nenhuma	Leve ou moderada	Tensa
<b>Bilirrubinas (mg/dL)</b>	< 2	2 a 3	> 3
<b>Albumina (g/dL)</b>	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
<b>Protrombina (RNI)</b>	< 1,7	1,7 a 2,2	> 2,2
<b>Child A:</b> 5 a 6 pontos <b>Child B:</b> 7 a 9 pontos <b>Child C:</b> 10 a 15 pontos			

Fonte: The British journal of surgery (28).

Mais recentemente foram propostos sistemas de estadiamento prognósticos baseados nas manifestações clínicas da doença e seus respectivos desfechos. Na conferência para o consenso Baveno IV foram propostos quatro estádios: estágio 1 – cirrose compensada sem varizes esofágicas; estágio 2 – cirrose compensada com varizes esofágicas; estágio 3 – ascite com ou sem varizes; estágio 4 – sangramento com ou sem ascite. Os quatro estádios são caracterizados por um progressivo aumento da mortalidade, especialmente nos estádios 3 e 4 nos quais a cirrose é considerada descompensada (23). Entretanto, foi demonstrado que a ascite é associada a um pior prognóstico e que pacientes com ascite e também com sangramento apresentam o pior prognóstico de todos (29). Em 2014, D’Amico et al. em um grande estudo de coorte prospectivo demonstrou que a divisão da cirrose em cinco estádios pode melhorar a previsão do desfecho do paciente (Figura 1): estágio 1 – cirrose compensada sem varizes esofágicas; estágio 2 – cirrose compensada com varizes esofágicas; estágio 3 – sangramento sem outras complicações; estágio 4 – primeira descompensação sem

sangramento (ascite, icterícia ou encefalopatia hepática); estágio 5 – qualquer segundo evento de descompensação (30).

Figura 1- Classificação da cirrose utilizando parâmetros histológicos, clínicos, hemodinâmicos e biológicos. No estágio não cirrótico, não há clínica, o gradiente de pressão venosa hepática está normal ( $< 6$  mmHg) e não há nódulos na histologia. O estágio cirrótico é dividido em compensado e descompensado. O Estádio compensado é subclassificado em dois: sem varizes (estádio 1) e com varizes (estádio 2), mortalidade de 10% . No estágio descompensado, os septos são grossos e resistentes à degradação e é subclassificado em: estágio 3, caracterizado por hemorragia digestiva alta (HDA) e a mortalidade em 5 anos sobe para 20%; estágio 4, aparecimento de ascite, icterícia ou encefalopatia, com mortalidade de 30% em 5 anos; estágio 5, dois eventos descompensadores em que 88% dos pacientes morrem em 5 anos. Fonte: Modificado de Garcia-Tsao et al (30).

Histologia	Fibrose	Cirrose		
Apresentação Clínica	Não-cirrótico	Compensado	Compensado	Descompensado
Sintomas	Nenhum	Nenhum (sem varizes)	Nenhum (com varizes)	Ascite, HDA, encefalopatia
Hemodinâmica (HVPG, mmHg)		$> 6$	$> 10$	$> 12$
Achados biológicos	Fibrogênese e angiogênese	Formação de septos	Septos espessos e nódulos	Septos insolúveis
Estádio 1 Sem varizes	Estádio 2 Varizes	Estádio 3 Sangramento	Estádio 4 Primeira Descompensação Sem sangramento	Estádio 5 Qualquer segundo evento de descompensação
1%	10%	20%	30%	88%
Mortalidade em 5 anos				

A transição de um estágio da cirrose para outro pode acontecer de forma lenta e progressiva, como nos casos de evolução gradual com edema, ascite ou encefalopatia hepática. No entanto, em alguns casos ocorre a chamada descompensação aguda da cirrose, caracterizada pelo rápido desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite ou sangramento gastrointestinal. Na descompensação aguda da cirrose são observados graus variáveis de piora na função hepática, mas também elevadas taxas de evolução para disfunção orgânica extra-hepática (31). Essa evolução distinta dos pacientes com descompensação aguda, relacionada à disfunção de órgãos e alta mortalidade foi denominada *acute-on-chronic liver failure* (ACLF). A ACLF está usualmente associada a um fator precipitante, principalmente infecções bacterianas, e ainda que apresente um prognóstico no geral ruim, é considerado evento potencialmente reversível (32, 33). Devido à falta de estudos

prospectivos adequadamente desenhados, a ACLF permaneceu mal definida por vários anos até que em 2013, o consórcio *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure* (EASL-CLIF) propôs critérios diagnósticos para ACLF baseados na análise de 1343 pacientes cirróticos admitidos por descompensação aguda da doença (34). A definição de ACLF foi baseada no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) modificado, o *Chronic Liver Failure-SOFA* (CLIF-SOFA) (Tabela 2), e foi dividida em três graus (ACLF 1 – 3), de acordo com o padrão e com o número de disfunções orgânicas (Tabela 3). Usando esta nova classificação, os autores relataram uma prevalência alta de ACLF (22,6% na admissão) e uma forte associação com mortalidade (51,2% no terceiro mês) (34). Esses resultados foram confirmados posteriormente e atualmente os critérios propostos pelo Consórcio EASL-CLIF são os mais utilizados para a definição de ACLF (35).

Tabela 2 – Escore CLIF-SOFA

Órgão/Sistema	0	1	2	3	4
<b>Fígado</b> (Bilirrubina)	< 1,2	≥ 1,2 a ≤ 2,0	≥ 2,0 a < 6,0	≥ 6,0 a < 12	≥ 12,0
<b>Rim</b> (Creatinina)	< 1,2	≥ 1,2 a < 2,0	≥ 2,0 a < 3,5	≥ 3,5 a < 5 Ou uso de hemodiálise	≥ 5,0 Ou uso de hemodiálise
<b>Cérebro</b> (Grau EH)	Nenhum	I	II	III	IV
<b>Coagulação</b> (RNI)	< 1,1	≥ 1,1 a < 1,25	≥ 1,25 a < 1,5	≥ 1,5 a < 2,5	≥ 2,5 ou plaquetas ≤ 20x 10 <sup>9</sup> /L
<b>Circulação</b> (PAM, mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina ou Terlipressina	Dopamina > 5 ou E ≤ 0,1 ou NE ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou E > 0,1 ou NE > 0,1
<b>Pulmão</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	> 300	> 200 a ≤ 300	> 100 a ≤ 200	≤ 100
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 512	a ≤ 400 > 357 a ≤ 512	> 214 a ≤ 357	> 89 a ≤ 214	≤ 89

O escore vai de 0 a 24 e fornece informação sobre gravidade geral.

A área sombreada indica os critérios para disfunção de órgãos.

EH: Encefalopatia Hepática; RNI Relação normatizada internacional; E: epinefrina; NE norepinefrina.

PaO<sub>2</sub>, pressão parcial de oxigênio arterial; FiO<sub>2</sub>, fração de oxigênio inspirado; SpO<sub>2</sub>, oximetria de pulso

Tabela 3 – Critérios Diagnósticos para ACLF:

<b>ACLF grau</b>	<b>Características</b>
<b>Ausente</b>	(1) Ausência falência órgãos (2) Um órgão (não rim) com Cr < 1,5 e sem encefalopatia (3) Encefalopatia apenas (com Cr < 1,5)
<b>Grau 1</b>	(1) Falência renal isolada; <b>ou</b> (2) Falência hepática, coagulação, circulação, respiração com Cr 1,5 a 1,9 e/ou EH leve/moderada; <b>ou</b> (3) EH com Cr 1,5 a 1,9
<b>Grau 2</b>	Falência de dois órgãos
<b>Grau 3</b>	Falência de 3 ou mais órgãos

Notas: EH, encefalopatia hepática. Modificado de Zamora Nava et al (33).

## 1.2 CIRROSE E RESPOSTA IMUNE:

A cirrose danifica o sistema imune causando uma inabilidade do hospedeiro em se proteger de infecções bacterianas e desregula a ativação da resposta imune celular, o que é chamada de disfunção imune associada à cirrose. Este conceito inclui duas principais alterações sindrômicas:

- **Imunodeficiência:** afeta tanto o sistema imune inato como o adaptativo com uma miríade de defeitos. Com exceção dos monócitos, a cirrose leva a uma profunda diminuição do número de células circulantes do sistema imune (36).
- **Inflamação sistêmica:** resulta do estímulo persistente das células imunes e é definida pelo aumento da produção e dos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias e do aumento na expressão dos marcadores de ativação celular. (36, 37).

### 1.2.1 Imunodeficiência induzida pela cirrose:

O fígado, por meio dos hepatócitos, é uma fonte importante de proteínas envolvidas no sistema imune inato e adaptativo, incluindo componentes do Complemento e muitos receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) (38). As proteínas do Complemento tem um

importante papel no sistema imune e quando ativadas desencadeiam uma resposta inflamatória que vai desde opsonização até atividades citotóxicas e inflamatórias. Os RRP's são receptores que fazem parte do sistema inato e estão envolvidos na opsonização, ativação de complemento, fagocitose e ativação da resposta inflamatória (39).

A cirrose corrói a arquitetura e a organização celular do fígado e diminui a habilidade hepática para sintetizar proteínas. Estes eventos comprometem a função de vigilância imune hepática através de dano ao sistema reticuloendotelial e da síntese de proteínas da imunidade inata, reduzindo a capacidade bactericida e fagocítica das células (36).

Além disso, a cirrose afeta as funções das populações de células imunes circulantes:

- Neutrófilos: estão reduzidos em número pelo hiperesplenismo, são deficientes na fagocitose de bactérias e quimiotaxia para local do foco infeccioso (40-42).
- Monócitos: na cirrose há monocitose, mas com atividade fagocítica limitada (43).
- Linfócitos B: são profundamente afetados na cirrose. Há uma disfunção nas células B de memória (44).
- Linfócitos T: A linfopenia de células T é comum e envolve as células *T-helper* e citotóxicas (45).
- Células *Natural Killers*: mostram uma resposta pobre à estimulação por citocinas (46).

Deste modo, a imunodeficiência é o resultado do somatório das anormalidades provocadas pela cirrose que afeta os componentes celulares e solúveis da resposta imune tanto hepática como sistêmica (36).

### **1.2.2 Inflamação sistêmica induzida pela cirrose**

Inflamação é o processo básico no qual os tecidos do organismo respondem a uma injúria. Ela normalmente leva ao reparo da estrutura do tecido e de sua função sendo, desse modo, uma peça chave para a manutenção da homeostasia tecidual. Embora importante como mecanismo de defesa, a própria inflamação pode contribuir para a injúria tecidual, o que caracteriza muitas doenças crônicas e de autoimunidade (47).

Pacientes com cirrose e ascite apresentam um estado inflamatório sistêmico (48). Supercrescimento bacteriano intestinal,

permeabilidade intestinal alterada e translocação bacteriana são comuns em pacientes cirróticos com ascite e podem exercer uma pressão contínua no sistema imune (49, 50). Além das bactérias vivas, padrões moleculares de patógenos (PAMPs) tais como lipopolissacarídeos da parede bacteriana e DNA bacteriano presentes na circulação hepatoesplênica também contribuem para a manutenção da resposta inflamatória sistêmica (49, 50). As células imunes circulantes, então ativadas, se tornam as maiores contribuintes para o aumento sérico das citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), o interferon gama (IFN $\gamma$ ) e a interleucina 17 (IL-17) (36, 48).

A IL-17 já demonstrou ter uma associação com a gravidade no dano hepático agudo (51). Acredita-se que as células T *herper* 17 (Th17), a maior fonte de IL-17, participam na progressão da insuficiência hepática. Um estudo prévio demonstrou sua relação com a gravidade e o prognóstico de pacientes com descompensação aguda da cirrose por hepatite B (52). Ainda não se sabe se esses dados podem ser extrapolados para outras causas de cirrose.

A inflamação sistêmica, embora em baixo grau, está presente mesmo na ausência de infecção evidente e já nos estádios iniciais de cirrose hepática, na fase “pré-ascítica”, quando a translocação bacteriana ainda não é crítica (53-55). A respeito disso, se sabe que partículas associadas a dano tecidual (DAMPs) e partículas estéreis, liberadas de hepatócitos necróticos, podem também contribuir para iniciar uma resposta inflamatória na cirrose (56). A inflamação estéril induzida pelas DAMPs foi evidenciada na lesão hepática aguda pelo paracetamol, na lesão crônica pelo álcool e pela esteatohepatite não alcoólica, mas pode-se especular que uma grande quantidade de DAMPs poderia estar presente na cirrose de qualquer etiologia (36, 57).

A gravidade desse estado inflamatório se paralela com a gravidade da própria cirrose e é particularmente intenso na cirrose com ascite, como já mencionado (48, 58). Então, na disfunção imune associada à cirrose o padrão de resposta imune é dinâmico e varia de acordo com o estágio da doença (compensado, descompensado, ACLF) e com a presença de estímulo ambiental, induzido pela translocação bacteriana (36). Nos pacientes com infecção e com ACLF há uma inflamação sistêmica mais proeminente do que em pacientes sem ACLF (34). Essa reação inflamatória pode ser excessiva e associada a dano tecidual colateral o que é denominado imunopatologia, resultando em disfunção de órgãos (31). Além disso, na ACLF há uma depressão grave no sistema imune semelhante ao que acontece nos pacientes com

sepse e choque séptico (59). Tanto na sepse grave como nos pacientes com ACLF há uma inativação dos monócitos, o que se correlaciona com a morbidade e a mortalidade desses pacientes (59, 60). As bases moleculares para essa “paralisia imune” ainda precisam ser estabelecidas, mas estudos na sepse demonstraram que ela pode estar associada com uma produção exacerbada de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 10 (IL-10) (59, 61).

### **1.2.3 Biomarcadores relacionados à resposta inflamatória na cirrose:**

Os biomarcadores inflamatórios mais estudados na cirrose são a proteína C reativa (PCR), a procalcitonina, o  $\text{TNF}\alpha$  e as interleucinas 6 e 10. A procalcitonina é um marcador inflamatório produzido em diversos órgãos incluindo fígado e intestino, já a PCR é principalmente produzida nos hepatócitos (62). Desse modo, pacientes cirróticos podem apresentar níveis reduzidos de PCR e procalcitonina, particularmente a PCR, mesmo em resposta à infecção (37). A IL-6 pertence a uma família de mediadores envolvida na regulação da resposta de fase aguda (63). E a IL-10 é a principal citocina imunorregulatória com propriedades anti-inflamatórias. Ela diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias a partir da desativação dos monócitos, causando imunoparalisia e predisposição a infecções recorrentes (64).

Já é sabido que níveis de IL-6 e  $\text{TNF}\alpha$ , citocinas pró-inflamatórias, estão aumentados mesmo na cirrose compensada (65). E estudos preliminares demonstraram que essas citocinas, principalmente  $\text{TNF}\alpha$  e a PCR, estão associadas a um pior prognóstico nestes pacientes (53, 66).

Na sepse a elevação de IL-6 e  $\text{TNF}\alpha$  está associada a um pior prognóstico, mas a IL-10, citocina igualmente se correlaciona com pior desfecho (67). Na hepatite alcoólica, estudos também demonstraram uma associação com os níveis de  $\text{TNF}\alpha$  e IL-6 e mortalidade (68). Todos esses dados sugerem que os níveis de citocinas podem ter valor prognóstico nos pacientes com insuficiência hepática (68).

Embora as citocinas pró-inflamatórias reflitam o risco de morte precoce pelo choque na sepse, elas podem ser menos acuradas em relação a desfecho global, o que parece ser determinado pela imunoparalisia (69). Evidências preliminares demonstraram que em pacientes com cirrose descompensada tanto citocinas pró-inflamatórias como anti-inflamatórias predizem desfecho acuradamente, mas em pacientes com ACLF as citocinas anti-inflamatórias parecem ter maior



significância (67). Todavia, são necessários estudos com maior número de pacientes e com melhor qualidade técnica que reforcem estes achados e confirmem a importância da imunoparalisia nesses pacientes.

### **1.2.4 Biomarcadores na infecção bacteriana**

Infecções bacterianas são causas comuns de morbidade em pacientes cirróticos (70, 71) e são responsáveis por cerca de 30-50% das mortes nestes indivíduos (72). Cerca de 50% dos casos de infecções são atípicas na sua apresentação clínica e algumas características da cirrose tornam difícil o diagnóstico do episódio infeccioso (73). Por esse motivo, o diagnóstico precoce das infecções bacterianas é um passo crucial no manejo dos pacientes com cirrose (37).

Nos pacientes cirróticos a febre e a leucocitose podem estar ausentes (73). A PCR se apresenta com níveis diminuídos e sua utilidade como marcador de infecção nesses pacientes é controversa. Além disso, na cirrose, os critérios para a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) perdem valor (74). Deste modo, identificar outros parâmetros clínicos e laboratoriais para diagnosticar infecção nesses pacientes torna-se imprescindível.

IL-6 e TNF- $\alpha$  são produzidos durante a infecção bacteriana e estão envolvidos no início da resposta de fase aguda. Observações prévias já demonstraram que a IL-6 pode auxiliar no diagnóstico precoce de infecção na cirrose (75, 76). Em estudo recente, os níveis de IL-6 aumentaram mais precocemente que os níveis de procalcitonina nos pacientes cirróticos com sepse, encorajando o uso da IL-6 como marcador precoce de sepse bacteriana (77).



## 2. JUSTIFICATIVA:

A cirrose hepática representa um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com elevada morbimortalidade. O curso da doença, ainda que variável, é impactado de forma significativa pelas complicações agudas que frequentemente requerem hospitalizações e estão associadas a risco significativo de evolução para disfunções orgânicas, *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) e óbito. A cirrose está associada à importante desequilíbrio imunológico, caracterizado tanto por imunodeficiência quanto por resposta inflamatória sistêmica exacerbada. Esse desequilíbrio parece ser mais intenso de acordo com a gravidade da doença e não apenas aumenta o risco de infecções durante o curso da cirrose, como altera a resposta aos eventos agudos contribuindo para o dano tecidual e disfunção de órgãos. As interleucinas são constituintes do sistema imune que apresentam diversas funções biológicas, desde ações predominantemente pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 17 (IL-17), quanto anti-inflamatórias, como no caso da Interleucina 10 (IL-10). A investigação da resposta imune em pacientes com cirrose poderá permitir uma melhor compreensão da magnitude do desarranjo imunológico e do seu impacto sobre o prognóstico. É provável que diferentes alterações sejam observadas nos diversos estágios da doença, com características e evolução também distintas. Além disso, as citocinas representam testes laboratoriais com potencial para diagnóstico precoce da infecção bacteriana em cirróticos hospitalizados, especialmente a IL-6. Desta forma, a investigação do significado clínico de citocinas relacionadas à resposta inflamatória poderá permitir uma melhor compreensão de mecanismos fisiopatológicos da cirrose e a identificação de potenciais biomarcadores para prognóstico e diagnóstico de infecções nestes pacientes.



### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar o significado clínico e o papel prognóstico dos níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 em portadores de cirrose hepática.

#### **3.1.2 Objetivos Específicos:**

- Estudar as variáveis clínicas, sociodemográficas e laboratoriais, que se associam aos níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 em portadores de cirrose;
- Investigar a relação entre as concentrações de IL-6, IL-10 e IL-17 e o prognóstico em pacientes cirróticos estáveis;
- Investigar a relação entre as concentrações de IL-6, IL-10 e IL-17 e o prognóstico em pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda;
- Avaliar o desempenho da IL-6, IL-10 e IL-17 para o diagnóstico da infecção bacteriana na cirrose;
- Estudar os níveis circulantes de IL-6, IL-10 e IL-17 em pacientes cirróticos hospitalizados com ACLF;
- Comparar os níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 da admissão e de terceiro dia de internação em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.



## **4. MÉTODOS:**

### **4.1 Delineamento do estudo:**

Estudo de coorte prospectivo.

### **4.2 População e amostragem:**

O estudo incluiu duas coortes de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com cirrose hepática acompanhados no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

A primeira coorte foi composta por 118 pacientes cirróticos estáveis em acompanhamento ambulatorial. Nesta coorte foram considerados os seguintes critérios de exclusão: (1) Diagnóstico de carcinoma hepatocelular, (2) diagnóstico de infecção bacteriana atual ou nos últimos sete dias; (3) uso de antibióticos nos últimos sete dias; (4) uso de interferon nos últimos 30 dias; (5) diagnóstico duvidoso de cirrose.

A segunda coorte foi constituída por 130 pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda. Nesta coorte os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: (1) internações não relacionadas a complicações da cirrose hepática; (2) carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão (78); (3) diagnóstico duvidoso de cirrose.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, em pacientes com evidência de hipertensão portal.

Foram também estudados 30 indivíduos controle selecionados na área de Coleta do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), que aguardavam para coleta de sangue para exames de rotina. Foram considerados critérios de exclusão para o grupo controle: (1) antecedentes de doenças hepáticas; (2) uso de antibióticos ou diagnóstico de infecções nos últimos sete dias; (3) etilismo significativo; (4) imunossupressão (uso de imunossupressores ou pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida); (5) diabetes mellitus; (6)

neoplasias malignas; (7) doenças autoimunes; (8) doenças inflamatórias crônicas.

O tamanho da amostra para análise proposta neste estudo não foi estimado anteriormente à coleta de dados. Foi realizado cálculo do poder da amostra levando em consideração a comparação dos níveis de IL-10 e de IL-6 de acordo com o desfecho nas coortes de pacientes estáveis e hospitalizados, respectivamente (79). Para ambas as coortes o poder da amostra levando em consideração os resultados obtidos com a metodologia utilizada foi de 99%.

### 4.3 Procedimentos e variáveis em estudo:

#### 4.3.1 Protocolo de seguimento:

Os pacientes da coorte de cirróticos estáveis foram convidados a participar durante sua consulta de rotina com um gastroenterologista em um dos ambulatorios do Serviço de Gastroenterologia do HU-UFSC entre junho de 2013 e fevereiro de 2014. Uma consulta específica para aplicação do instrumento de coleta de dados do estudo (Apêndice A) e coleta de exames laboratoriais foi agendada para todos aqueles que aceitaram participar. Os pacientes foram reavaliados por meio de contato telefônico entre fevereiro e abril de 2015 (Figura 2).

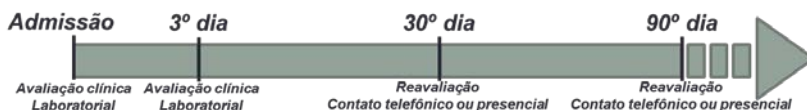
Figura 2 – Esquema de acompanhamento da coorte de pacientes cirróticos estáveis.



Os pacientes da coorte de cirróticos hospitalizados por descompensação aguda foram incluídos consecutivamente, logo após internação no Serviço de Emergência do HU-UFSC no período entre fevereiro de 2012 a agosto de 2014. Foi aplicado instrumento de coleta de dados específico (Apêndices B-E) por médicos alunos do programa de mestrado profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos envolvidos no projeto. Foi também realizada coleta de sangue no primeiro e terceiro dias de internação. Após, os pacientes foram reavaliados presencialmente (caso ainda permanecessem internados) ou por meio de contato telefônico no 30º e 90º dias após a hospitalização (Figura 3).



Figura 3 – Esquema de acompanhamento da coorte de pacientes cirróticos hospitalizados.



#### 4.3.2 Variáveis sociodemográficas e clínicas

As seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, etiologia da cirrose, histórico de descompensações prévias e atuais da cirrose, presença de ascite e encefalopatia. Etilismo atual significativo foi definido como um consumo médio global igual ou superior a 21 doses padrão (uma dose padrão é igual a 12 g de álcool absoluto) por semana para homens e 14 doses padrão por semana para mulheres, nas quatro semanas anteriores à coleta de dados de cada indivíduo. (80). O diagnóstico de encefalopatia hepática foi graduado segundo os Critérios de West Haven (81).

#### 4.3.3 Variáveis laboratoriais

Os seguintes exames rotineiros foram considerados neste estudo: contagem de leucócitos totais, albumina, bilirrubina total e direta, tempo de atividade de protrombina (TAP) com relação normatizada internacional (RNI), creatinina, sódio e proteína C reativa (PCR). Esses exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário.

Os testes de função hepática e outras análises bioquímicas foram determinados por analisadores automáticos:

- Hemograma: analisador hematológico XE-2100 (Sysmex);
- Parâmetros bioquímicos (bilirrubina total e frações, creatinina, albumina): Dimension RxL Max (Siemens) com metodologia por fotometria;
- TAP: analisador de Coagulação CA-1500 (Sysmex);
- Sódio: Dimension RxL Max (Siemens) que utiliza eletrodos íon seletivos; e
- PCR: BN II (Siemens) com metodologia por nefelometria.

#### 4.3.4 Modelos prognósticos

Para avaliação da gravidade da doença hepática foi utilizada a classificação de Child-Pugh (28) que leva em consideração as seguintes variáveis: ascite, encefalopatia hepática, albumina, bilirrubina total e tempo de protrombina (ou RNI) conforme a Tabela 1. De acordo com a pontuação total recebida, o paciente pode ser alocado em três classes: Child-Pugh A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) ou C (10-15 pontos).

Foi utilizado, ainda, o modelo MELD (82) como indicador de gravidade. Este modelo é calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 3.8[\text{Ln bilirrubina total (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln RNI}] + 9.6[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.4 \quad (1)$$

Se os valores individuais foram inferiores a 1, eles foram considerados como 1. A creatinina sérica foi ajustada para 4 mg/dL quando o paciente estava em hemodiálise nas últimas 2 semanas ou se a creatinina era superior a 4 mg/dL.

ACLF (tabela 3) foi definida conforme proposto pelo consórcio EASL-CLIF (34).

#### 4.3.5 Dosagem da concentração sérica das citocinas IL-6, IL-10 e IL-17

A dosagem das citocinas (IL-17, IL-10, IL-6) foi realizada por meio da técnica Cytometric Bead Array (CBA) (BD, Pharmingen, EUA) que se baseia no uso de esferas de poliestireno marcadas com diferentes graus de fluorescência, recobertas com anticorpos específicos, que são detectados nos canais FL3 ou FL4. Esse sistema permite uma análise quantitativa das citocinas marcadas com ficoeritrina em função do deslocamento dos grupamentos em FL2 obtidos por citometria de fluxo. As dosagens foram feitas em amostras estocadas a -80° C por meio do Kit TH1, TH2, TH17 da marca BD (BD, Pharmingen, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. As dosagens foram realizadas em citômetro de fluxo FACSVerse (BD FACSVerse™, San Jose, CA, USA) e os dados foram analisados no software FCAP Array versão 3.0., fornecido pelo mesmo fabricante. Os valores foram expressos em pg/mL. Para o kit utilizado, os limites de detecção foram (Tabela 4):

Tabela 4 – Limite de detecção das citocinas:

<b>Citocina</b>	<b>Limite de Detecção (pg /mL)</b>
<b>IL- 6</b>	2,4
<b>IL-10</b>	4,5
<b>IL-17<sup>a</sup></b>	18,9

Os Coeficientes de variação (CV) intraensaio e interensaio para as citocinas foram (Tabela 5):

Tabela 5 – Coeficientes de Variação intra e interensaio:

<b>Citocina</b>	<b>% CV intraensaio</b>	<b>% CV interensaio</b>
<b>IL-6</b>	4-6%	7-13%
<b>IL-10</b>	4-5%	6-11%
<b>IL-17A</b>	3-5%	6-12%

#### 4.4. Análise estatística:

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. As variáveis numéricas foram comparadas por meio dos testes t de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fischer, quando apropriado.

Para investigação da correlação entre as variáveis numéricas foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Análise de regressão univariada de Cox foi utilizada para investigar a associação das citocinas e a sobrevida livre de eventos na coorte de pacientes estáveis. Após, foi realizada regressão múltipla de Cox incluindo as citocinas com significância estatística na regressão univariada além de variáveis relevantes, sabidamente associadas à sobrevida em cirróticos. A curva de Kaplan-Meier foi usada para ilustrar a sobrevida com os pacientes divididos em dois estratos de acordo com o ponto de corte da

interleucina de interesse e as diferenças de sobrevida entre os grupos foram comparadas usando o teste de log-rank.

Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para investigar os fatores independentemente associados com a mortalidade em 90 dias e com infecção bacteriana na coorte de pacientes hospitalizados. Os melhores pontos de corte para as citocinas predizerem os desfechos em questão foram escolhidos por curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*). O desempenho das variáveis em prever infecção bacteriana na coorte de pacientes hospitalizados foi analisado pelo cálculo da área sob a curva ROC e pelo cálculo da acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo. Todos os testes foram realizados pelo software SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um valor de P menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Os protocolos do presente estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) e encontram-se registrados sob os Pareceres n. 1.822 de 28/01/2011 Anexo A e n. 28.074 de 28/05/2012 Anexo B. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes.

## 5. RESULTADOS:

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA:

Foram incluídos 118 pacientes portadores de cirrose estável em acompanhamento ambulatorial, 130 pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose e 30 controles saudáveis. A tabela 6 exibe as características dos pacientes. No grupo de pacientes em acompanhamento ambulatorial, a média de idade foi de  $56,05 \pm 11,91$  anos, 71,2% eram caucasianos, com predominância masculina (65,3%). A causa mais comum de cirrose foi o consumo de álcool (44,1%), seguido por hepatite C (31,4%) e criptogênica (7,6%). História prévia de descompensação da cirrose foi observada em 76,3% da amostra, com ascite prévia em 50,0% dos pacientes, hemorragia digestiva secundária a hipertensão portal em 51,7%, encefalopatia hepática em 12,7%, peritonite bacteriana espontânea em 4,2% e história de hospitalização pela descompensação em 65,3% dos casos. Alcoolismo ativo durante o último mês foi relatado por 11,0% dos indivíduos. No momento da avaliação, 26,3% dos pacientes apresentavam ascite e 11,0% encefalopatia hepática. Uso de diuréticos foi relatado por 26,3% dos pacientes e propranolol por 52,5%. A mediana de MELD da amostra foi de 9,80 e quanto à classificação de Child-Pugh, 56,8% foram classificados como A, 35,6% como B e 7,6% como C.

Entre os pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, a média de idade foi de  $53,74 \pm 11,29$  anos, 68,2% eram caucasianos, com predominância masculina (73,1%). A causa mais comum de cirrose foi hepatite C (40,8%) seguida por alcoolismo (32,3%) e criptogênica (9,2%). Outros episódios de descompensação da cirrose foram relatados por 61,5% da amostra. Alcoolismo ativo durante o último mês foi relatado por 37,7% dos indivíduos. Na admissão, ascite estava presente em 46,2%, hemorragia digestiva alta em 47,7%, encefalopatia hepática em 53,8% e PBE em 6,9%. A mediana de MELD da amostra foi de 14,43 e quanto à classificação de Child-Pugh, 16,2% foram classificados como A, 45,4% como B e 38,5% como C.

Tabela 6 - Características dos pacientes incluídos de acordo com o grupo estudado

	<b>Controles (n = 30)</b>	<b>Pacientes estáveis (n = 118)</b>	<b>Descompensação aguda (n = 130)</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	41,44 ± 15,74	56,05 ± 11,91	53,74 ± 11,29
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	7 (23,3)	77 (65,3)	95 (73,1)
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>		52 (44,1)	42 (32,3)
<b>Hepatite C</b>		37 (31,4)	53 (40,8)
<b>Hepatite B</b>		6 (5,1)	7 (5,4)
<b>Criptogênica</b>		9 (7,6)	12 (9,2)
<b>Outros</b>		14 (11,8)	16 (12,3)
<b>Decompensação prévia, n</b>		90 (76,3)	80 (61,6)
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>		13 (11,0)	49 (37,7)
<b>Complicação presente na</b>			
<b>Ascite</b>		31 (26,3)	60 (46,2)
<b>Encefalopatia hepática</b>		13 (11,0)	70 (53,8)
<b>Sangramento</b>		0	62 (47,7)
<b>Infecção Bacteriana</b>		0	39 (30,0)
<b>ACLF</b>		0	30 (23,1)
<b>Hepatite Alcoólica Suspeita,</b>		0	14 (10,8)
<b>Dados laboratoriais</b>			
<b>Cont Leucócitos (x10<sup>9</sup>),</b>	5,31	4,52	7,24
<b>Sódio (mEq/L),</b>	138	138,00	136,00
<b>Creatinina (mg/dL),</b>	0,8	0,90	1,10
<b>RNI, mediana</b>	1,06	1,20	1,37
<b>Albumina (g/dL), média</b>	3,72 ± 0,29	3,32 ± 0,49	2,41 ± 0,69

<b>PCR (mg/L),mediana</b>	3,45	3,50	9,05
<b>Bilirubina total</b>	0,5	1,10	2,10
<b>Escore Child-Pugh, n (%)</b>			
<b>A</b>		67 (56,8)	21 (16,2)
<b>B</b>		42 (35,6)	59 (45,4)
<b>C</b>		9 (7,6)	50 (38,5)
<b>Escore MELD, mediana</b>		9,80	14,43

---

DP = Desvio Padrão; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

## 5.2 COMPARAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO:

As medianas de IL-6 no grupo controle, nos pacientes com cirrose estável e nos hospitalizados foram de 0,86 pg/mL, 2,22 pg/mL e 19,30 pg/mL, respectivamente (Figura 4). A análise comparativa mostrou níveis significativamente mais elevados de IL-6 nos pacientes estáveis em relação ao grupo controle ( $P = 0,002$ ), bem como nos pacientes hospitalizados em relação ao grupo controle ( $P < 0,001$ ) e em relação aos pacientes estáveis ( $P < 0,001$ ). Achados semelhantes foram observados para a IL-10, com medianas no grupo controle, nos pacientes com cirrose estável e nos hospitalizados de 0,00 pg/mL, 0,30 pg/mL e 2,24 pg/mL, respectivamente (Figura 5). A comparação entre os grupos mostrou concentrações significativamente mais elevadas de IL-10 nos cirróticos estáveis em relação aos controles, bem como para os hospitalizados em relação ao grupo controle e aos pacientes estáveis ( $P < 0,001$  para todas as comparações). As medianas de IL-17 nos grupos controle, cirrose estável e nos hospitalizados foram de 0,66 pg/mL, 9,68 pg/mL e 3,42 pg/mL, respectivamente (Figura 6). A análise comparativa mostrou níveis significativamente elevados de IL-17 nos pacientes cirróticos estáveis em relação aos controles ( $P = 0,001$ ) e em relação aos hospitalizados ( $P = 0,022$ ), mas não para comparação entre o grupo controle e os pacientes hospitalizados ( $P = 0,256$ ).

Figura 4 – Concentrações de IL-6 em relação ao grupo de estudo. Foram observados níveis significativamente mais elevados de IL-6 nos pacientes estáveis em relação ao grupo controle ( $P = 0,002$ ), bem como nos pacientes hospitalizados em relação ao grupo controle ( $P < 0,001$ ) e em relação aos pacientes estáveis ( $P < 0,001$ ).

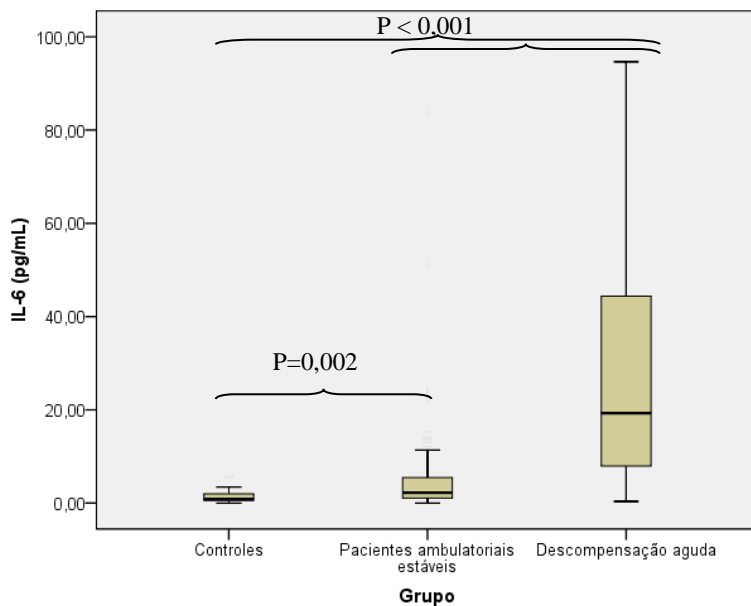




Figura 5 - Concentrações de IL-10 em relação ao grupo de estudo. Observam-se níveis significativamente mais elevados de IL-10 nos pacientes estáveis em relação ao grupo controle, bem como nos pacientes hospitalizados em relação ao grupo controle e em relação aos pacientes estáveis ( $P < 0,001$  para todas as comparações)

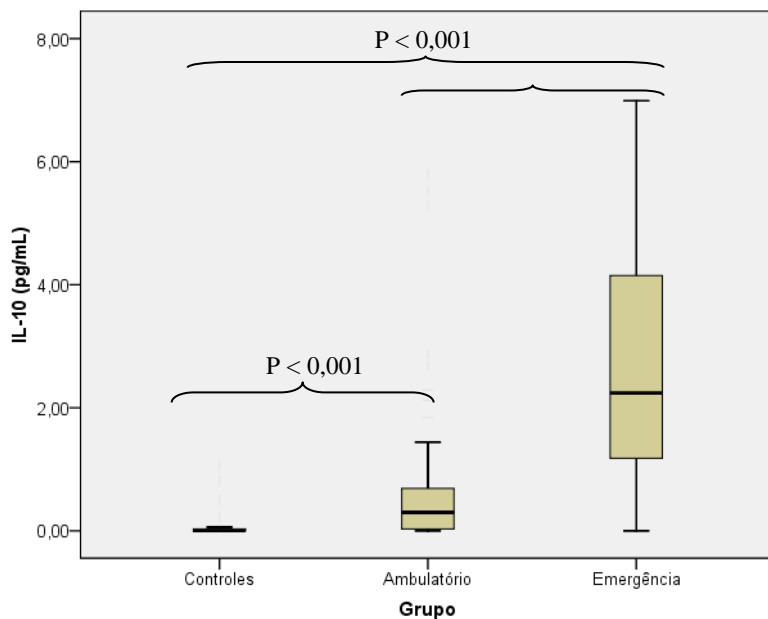
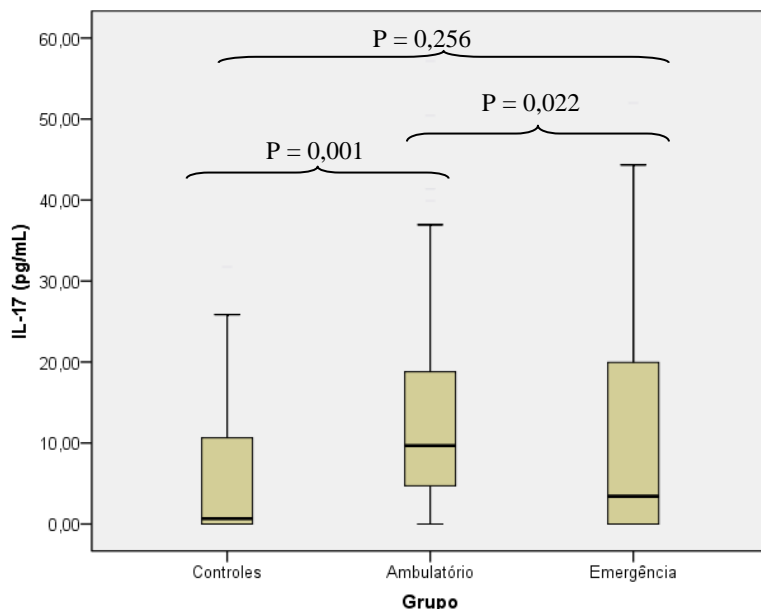


Figura 6 - Concentrações de IL-17 em relação ao grupo de estudo. Observam-se níveis significativamente mais elevados de IL-17 nos pacientes cirróticos estáveis em relação aos controles ( $P = 0,001$ ) e em relação aos hospitalizados ( $P = 0,022$ ), mas não para comparação entre o grupo controle e os pacientes hospitalizados ( $P = 0,256$ ).



### 5.3 CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS EM PORTADORES DE CIRROSE ESTÁVEL:

Nos pacientes estáveis em acompanhamento ambulatorial, as concentrações de IL-6 se correlacionaram positivamente com os níveis de bilirrubinas ( $r = 0,325$ ;  $P < 0,001$ ), RNI ( $r = 0,415$ ;  $P < 0,001$ ), PCR ( $r = 0,372$ ;  $P < 0,001$ ) e MELD ( $r = 0,420$ ;  $P < 0,001$ ). Correlação negativa foi observada entre a IL-6 e os níveis de albumina ( $r = -0,514$ ;  $P < 0,001$ ). De forma semelhante, as concentrações de IL-10 foram positivamente correlacionadas aos níveis de bilirrubinas ( $r = 0,180$ ;  $P = 0,051$ ), RNI ( $r = 0,239$ ;  $P = 0,009$ ) e MELD ( $r = 0,308$ ;  $P = 0,001$ ). Os níveis de IL-17 se correlacionaram positivamente ao RNI ( $r = 0,191$ ;  $P = 0,038$ ) e ao MELD ( $r = 0,223$ ;  $P = 0,015$ ).

Medianas significativamente mais elevadas de IL-6 foram observadas nos pacientes classificados como Child-Pugh B/C em

relação aos Child-Pugh A (5,54 pg/mL vs. 1,52 pg/mL;  $P < 0,001$ ) e nos pacientes com MELD  $\geq 12$  em relação aos demais (6,81 pg/mL vs. 1,98 pg/mL;  $P < 0,001$ ). Descompensação prévia em ascite foi associada a maiores níveis de IL-6 (3,75 pg/mL vs. 1,98 pg/mL;  $P = 0,006$ ), assim como ascite atual (5,56 pg/mL vs. 2,00 pg/mL;  $P < 0,001$ ). Em relação à etiologia da cirrose, aqueles com cirrose alcoólica apresentaram concentrações mais elevadas de IL-6 em relação às demais etiologias (3,17 pg/mL vs. 1,43 pg/mL;  $P = 0,045$ ). De forma semelhante, concentrações mais elevadas de IL-10 foram observadas nos pacientes Child-Pugh B/C em relação aos Child-Pugh A (0,49 pg/mL vs. 0,19 pg/mL;  $P = 0,006$ ), naqueles com MELD  $\geq 12$  (0,51 pg/mL vs. 0,20 pg/mL;  $P = 0,034$ ), presença de ascite (0,51 pg/mL vs. 0,20 pg/mL;  $P = 0,007$ ) e na cirrose pelo vírus da hepatite C (0,52 pg/mL vs. 0,20 pg/mL;  $P = 0,016$ ). Concentrações mais elevadas de IL-17 foram observadas entre aqueles com descompensação prévia em ascite (11,27 pg/mL vs. 7,57 pg/mL;  $P = 0,025$ ). Houve uma tendência à níveis mais elevados de IL-17 entre os pacientes Child-Pugh B/C (11,27 pg/mL vs. 6,45 pg/mL;  $P = 0,053$ ) e entre aqueles com MELD  $\geq 12$  (11,44 pg/mL vs. 7,94 pg/mL;  $P = 0,090$ ). Não foi observado impacto da etiologia da cirrose sobre os níveis de IL-17.

Os pacientes estáveis foram seguidos por uma mediana de 16 meses. Durante o acompanhamento eventos hepáticos ocorreram em 26 pacientes (22,0%), 11 hospitalizações por descompensação aguda da cirrose, 13 óbitos e 2 transplantes hepáticos. A proporção de pacientes que evoluíram para evento hepático foi significativamente maior nos pacientes com antecedente de ascite em relação aos demais (73,1% vs. 44,4%;  $P = 0,010$ ), naqueles com ascite atual (46,2% vs. 21,1%;  $P = 0,011$ ), encefalopatia atual (26,9% vs. 6,7%;  $P = 0,009$ ), Child-Pugh B/C (65,4% vs. 37,8%;  $P = 0,012$ ). Evolução para complicações também foi relacionada a menores médias de albumina ( $2,93 \pm 0,55$  g/dL vs.  $3,43 \pm 0,42$  g/dL;  $P < 0,001$ ) e maiores medianas de MELD (11,25 vs. 9,62;  $P = 0,034$ ), IL-6 (3,56 pg/mL vs. 2,13 pg/mL;  $P = 0,013$ ) e IL-10 (0,54 pg/mL vs. 0,22 pg/mL;  $P = 0,021$ ). Não foram observadas diferenças com relação aos níveis de IL-17 (Tabela 7).

Tabela 7 - Fatores associados com a presença de eventos entre pacientes com cirrose estável

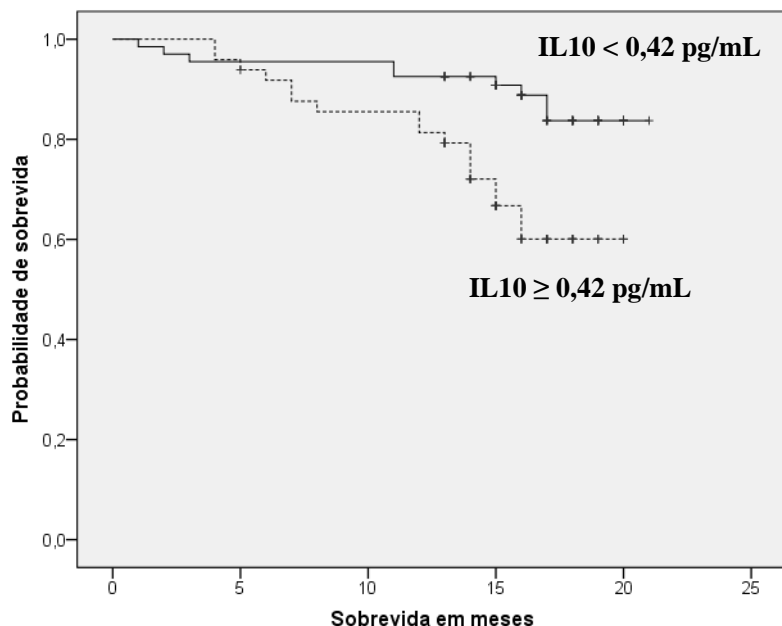
	<b>Sem evento ( n = 92 )</b>	<b>Com Evento Hepático ( n = 26 )</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	55,61 ± 12,06	57,46 ± 11,91	0,491
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	58 (64,4)	18 (69,2)	0,651
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>	43 (47,8)	8 (30,8)	0,124
<b>Hepatite C</b>	24 (26,7)	12 (46,2)	0,059
<b>Hepatite B</b>	5 (5,6)	1 (3,8)	1,000
<b>Criptogênica</b>	8 (8,9)	1 (3,8)	0,681
<b>Hospitalização prévia, n (%)</b>	55 (61,1)	21 (80,8)	0,063
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	9 (10,0)	3 (11,5)	0,730
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	19 (21,1)	12 (46,2)	0,011
<b>Encefalopatia     hepática</b>	6 (6,7)	7 (26,9)	0,009
<b>Ascite prévia</b>	40 (44,4)	19 (73,1)	0,010
<b>Dados laboratoriais</b>			
<b>Cont. Leucócitos     (x 10<sup>9</sup>), mediana</b>	4,60	4,45	0,462
<b>Sódio (mEq/L),     mediana</b>	138,00	139,00	0,614
<b>Creatinina (mg/dl),     mediana</b>	0,90	0,90	0,445
<b>RNI, mediana</b>	1,19	1,21	0,315
<b>Albumina (g/dL),     média ± DP</b>	3,43 ± 0,42	2,93 ± 0,55	<0,00 1
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	3,50	3,80	0,173

<b>Bilirrubina Total (mg/dL), mediana</b>	1,10	1,40	0,296
<b>IL-6 (pg/mL), mediana</b>	2,13	3,56	0,013
<b>IL-10 (pg/mL), mediana</b>	0,22	0,54	0,021
<b>IL-17 (pg/mL), mediana</b>	9,68	11,36	0,323
<b>Child-Pugh B/C, n (%)</b>	34 (37,8)	17 (65,4)	0,012
<b>MELD, mediana <math>\pm</math> DP</b>	9,62	11,25	0,034

DP = Desvio padrão; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; IL = Interleucina; MELD = Model for End stage Liver Disease

A análise univariada de Cox revelou que os níveis de IL-10 ( $P = 0,002$ ), mas não de IL-6 e IL-17 foram associados à sobrevida livre de eventos. Foi realizada subsequentemente análise de regressão múltipla de Cox incluindo a IL-10 e outras variáveis classicamente associadas à menor sobrevida (classificação de Child-Pugh, MELD, descompensação prévia em ascite e encefalopatia). Maiores níveis de IL-10 (HR 1,534, 95% IC 1,155 – 2,038;  $P = 0,003$ ) e a classificação de Child-Pugh B/C (HR 2,648, 95% IC 1,179 – 5,948;  $P = 0,018$ ) se associaram de forma independente à menor sobrevida livre de eventos. O melhor ponto de corte da IL-10 para predizer evolução para eventos hepáticos foi definido por curva ROC. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 86,6% nos pacientes com IL-10  $< 0,42$  pg/mL e 65,3% naqueles com valores  $\geq 0,42$  pg/mL ( $P = 0,003$ ) (Figura 7).

Figura 7 - Curva de Kaplan–Meier para sobrevida livre de eventos em pacientes cirróticos estáveis de acordo com o nível de IL-10. Curva de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período de acompanhamento, de acordo as concentrações de IL-10 dicotomizadas em 0,42 pg/mL. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 86,6% nos pacientes com valores < 0,42 pg/mL (traçado contínuo) e 65,3% naqueles com valores  $\geq$  0,42 pg/mL (traçado descontinuo) ( $P = 0,003$ , Log-Rank Test).



#### 5.4 CONCENTRAÇÕES DAS CITOCINAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE:

Nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, as concentrações de IL-6 se correlacionaram positivamente com os níveis de IL-10 ( $r = 0,477$ ;  $P < 0,001$ ), leucócitos totais ( $r = 0,332$ ;  $P < 0,001$ ), creatinina ( $r = 0,376$ ;  $P < 0,001$ ), RNI ( $r = 0,195$ ;  $P = 0,027$ ), PCR ( $r = 0,515$ ;  $P < 0,001$ ), bilirrubinas ( $r = 0,339$ ;  $P < 0,001$ ), e MELD ( $0,439$ ;  $P < 0,001$ ). Correlação negativa foi observada entre a IL-6 e os níveis de sódio ( $r = -0,261$ ;  $P = 0,003$ ) e de albumina ( $r = -0,452$ ;  $P < 0,001$ ). De forma semelhante, as concentrações de IL-10 foram

positivamente correlacionadas à contagem de leucócitos totais ( $r = 0,255$ ;  $P = 0,003$ ), creatinina ( $r = 0,329$ ;  $P < 0,001$ ), PCR ( $r = 0,205$ ;  $P = 0,020$ ), bilirrubinas ( $r = 0,232$ ;  $P = 0,008$ ), e MELD ( $0,287$ ;  $P = 0,001$ ). Correlação negativa foi observada entre a IL-10 e os níveis de albumina ( $r = -0,268$ ;  $P = 0,002$ ). Os níveis de IL-17 foram correlacionados positivamente com a contagem de leucócitos ( $r = 0,197$ ;  $P = 0,025$ ), níveis de PCR ( $r = 0,343$ ;  $P < 0,001$ ), bilirrubina total ( $r = 0,228$ ;  $P = 0,009$ ) e MELD ( $r = 0,229$ ;  $P = 0,009$ ). Correlação negativa foi observada entre a IL-17 e os níveis de sódio ( $r = 0,219$ ;  $P = 0,013$ ) e de albumina ( $r = -0,239$ ;  $P = 0,007$ ).

Durante o seguimento de 90 dias, 39 pacientes morreram (30%). Na análise bivariada (Tabela 8), óbito em 90 dias foi associado à presença de ascite na admissão (74,4% vs. 34,1%;  $P < 0,001$ ), encefalopatia hepática (74,4% vs. 45,1%;  $P = 0,002$ ), ACLF (56,4% vs. 8,8%;  $P < 0,001$ ), Child-Pugh C (74,4% vs. 23,1%;  $P < 0,001$ ), infecção bacteriana (51,3% vs. 20,9%;  $P = 0,001$ ) e maiores medianas de MELD (22,55 vs. 12,65;  $P < 0,001$ ). Com relação às variáveis laboratoriais, evolução para óbito foi relacionada à menor média de albumina ( $1,98 \pm 0,51$  g/dL vs.  $2,58 \pm 0,69$ ;  $P < 0,001$ ), menor mediana de sódio (133,00 mEq/L vs. 137,00 mEq/L;  $P = 0,001$ ), maiores medianas de leucócitos totais ( $8,46 \times 10^9/L$  vs.  $6,55 \times 10^9/L$ ;  $P = 0,003$ ), creatinina (1,80 mg/dL vs. 1,00 mg/dL;  $P < 0,001$ ), RNI (1,59 vs. 1,34;  $P < 0,001$ ); PCR (20,60 mg/L vs. 7,29 mg/L;  $P = 0,004$ ), bilirrubina (3,80 mg/dL vs. 1,30 mg/dL;  $P < 0,001$ ), IL-6 (42,60 pg/mL vs. 11,43 pg/mL;  $P < 0,001$ ), IL-10 (3,63 pg/mL vs. 1,73 pg/mL;  $P < 0,001$ ) e IL-17 (0,00 pg/mL vs. 14,71 pg/mL;  $P < 0,001$ ).

Tabela 8 - Fatores associados com mortalidade em 90 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

	<b>Sobreviventes</b>	<b>Mortes</b>	<b>P</b>
	<b>(n = 91)</b>	<b>(n = 39)</b>	
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	53,01 ± 11,09	55,47 ±	0,260
<b>Sexo Masculino, n (%)</b>	65 (71,4)	30 (76,9)	0,517
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>	26 (28,6)	16 (41,0)	0,164
<b>Hepatite C</b>	37 (40,7)	16 (41,0)	0,969
<b>Hepatite B</b>	6 (6,6)	1 (2,6)	0,674
<b>Criptogênica</b>	11 (12,1)	1 (2,6)	0,107
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	54 (59,3)	26 (66,7)	0,431
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	30 (33,0)	19 (48,7)	0,089
<b>Complicação na admissão, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	31 (34,1)	29 (74,4)	<0,001
<b>Encefalopatia hepática</b>	41 (45,1)	29 (74,4)	0,002
<b>Sangramento Gastrointestinal</b>	51 (56,0)	11 (28,2)	0,004
<b>Infecção Bacteriana</b>	19 (20,9)	20 (51,3)	0,001
<b>ACLF</b>	8 (8,8)	22 (56,4)	<0,001
<b>Dados Laboratoriais</b>			
<b>Cont. Leucocitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	6,55	8,46	0,003
<b>Sódio (mEq/L), mediana</b>	137,00	133,00	0,001
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1,00	1,80	<0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,34	1,59	<0,001
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,58 ± 0,69	1,98 ± 0,51	<0,001
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	7,29	20,60	0,004
<b>Bilirubina total (mg/dL),</b>	1,30	3,80	<0,001
<b>IL-6 (pg/mL), mediana</b>	11,43	42,60	<0,001
<b>IL-10 (pg/mL), mediana</b>	1,73	3,63	<0,001



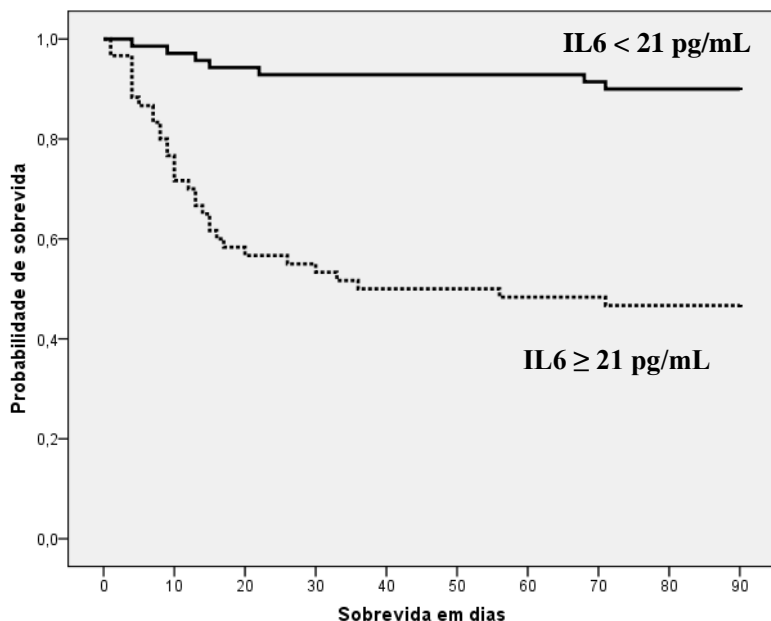
<b>IL-17 (pg/mL), mediana</b>	0,00	14,71	<0,001
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	21 (23,1)	29 (74,4)	<0,001
<b>MELD, mediana</b>	12,65	22,55	<0,001

DP = Desvio padrão; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; IL = Interleucina; MELD = Model for End-stage Liver Disease

Análise de regressão logística foi realizada para investigar fatores independentemente associados com mortalidade em 90 dias, incluindo as variáveis MELD, Child-Pugh C, ACLF na admissão, ascite, infecção bacteriana, sódio, PCR, IL-6, IL-10 e IL-17. Nesta análise de regressão, a mortalidade em 90 dias foi independentemente associada com a presença de ascite (OR 6,286, 95% IC 1,826 – 21,635;  $P = 0,004$ ), MELD (OR 1,300, 95% IC 1,175 – 1,439;  $P < 0,001$ ) e IL-6 (OR 1,002, 95% IC 1,000 – 1,004,  $P = 0,029$ ).

A AUROC da IL-6 para prever mortalidade em 90 dias foi de  $0,779 \pm 0,046$ . A partir da curva ROC o melhor ponto de corte foi escolhido. A Figura 8 exibe a curva de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período de acompanhamento, de acordo as concentrações de IL-6 dicotomizadas em 21 pg/mL. A probabilidade de sobrevivência de Kaplan–Meier foi de 90,0% nos indivíduos com  $IL-6 < 21$  pg/mL e 46,7% naqueles com  $IL-6 \geq 21$  pg/mL ( $P < 0,001$ , Log-Rank Test). Com este ponto de corte, as concentrações de IL-6 atingiram acurácia de 73%, sensibilidade de 82%, especificidade de 69%, valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 90% para prever mortalidade em 90 dias.

Figura 8 - Curva de Kaplan–Meier para sobrevida em 90 dias de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo os níveis de IL-6. Curva de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período de acompanhamento, de acordo as concentrações de IL-6 dicotomizadas em 21 pg/mL. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 90,0% nos indivíduos com IL-6 < 21 pg/mL (traçado contínuo) e 46,7% naqueles com IL-6  $\geq$  21 pg/mL (traçado descontinuo) ( $P < 0,001$ , Log-Rank Test).



## 5.5 DESEMPENHO DAS CITOCINAS PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO BACTERIANA NA CIRROSE:

Infecções bacterianas nas primeiras 48 horas de internação foram diagnosticadas em 39 pacientes (30%). Na análise bivariada (Tabela 9), infecção foi associada à presença de ascite na admissão (66,7% vs. 37,4%;  $P < 0,001$ ), ACLF (43,6% vs. 14,3%;  $P < 0,001$ ), Child-Pugh C (56,4% vs. 30,8%;  $P = 0,006$ ) e maiores medianas de MELD (16,39 vs. 13,83;  $P = 0,002$ ). Com relação às variáveis laboratoriais, a presença de infecção foi relacionada à menor média de albumina ( $2,04 \pm 0,60$  g/dL vs.  $2,56 \pm 0,68$ ;  $P < 0,001$ ), menor mediana de sódio (133,00 mEq/L vs. 137,00 mEq/L;  $P = 0,005$ ), maiores

medanas de leucócitos totais ( $9,54 \times 10^9/L$  vs.  $6,66 \times 10^9/L$ ;  $P = 0,012$ ), creatinina ( $1,30 \text{ mg/dL}$  vs.  $1,00 \text{ mg/dL}$ ;  $P = 0,001$ ), PCR ( $33,35 \text{ mg/L}$  vs.  $6,04 \text{ mg/L}$ ;  $P < 0,001$ ), IL-6 ( $73,23 \text{ pg/mL}$  vs.  $11,64 \text{ pg/mL}$ ;  $P < 0,001$ ) e IL-10 ( $3,48 \text{ pg/mL}$  vs.  $2,00 \text{ pg/mL}$ ;  $P = 0,002$ ). Não foram observadas diferenças com relação às concentrações de IL-17.

Tabela 9 - Fatores associados à infecção bacteriana diagnosticada nas primeiras 48 horas em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

	<b>Ausência de infecção  (n = 91)</b>	<b>Presença de infecção  (n = 39)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	53,56 ± 10,43	54,15 ± 13,20	0,803
<b>Sexo Masculino, n (%)</b>	65 (71,4)	30 (76,9)	0,517
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>	26 (28,6)	16 (41,0)	0,164
<b>Hepatite C</b>	41 (45,1)	12 (30,8)	0,129
<b>Hepatite B</b>	4 (4,4)	3 (7,7)	0,428
<b>Criptogênica</b>	11 (12,1)	1 (2,6)	0,107
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	56 (61,5)	24 (61,5)	1,000
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	33 (36,3)	18 (41,0)	0,608
<b>Complicação na admissão, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	34 (37,4)	26 (66,7)	0,002
<b>Encefalopatia hepática</b>	45 (49,5)	25 (64,1)	0,125
<b>Sangramento Gastrointestinal</b>	49 (53,8)	13 (33,3)	0,032
<b>ACLF</b>	13 (14,3)	17 (43,6)	<0,001
<b>T<sub>ax</sub> &gt; 38° C ou &lt; 36° C, n (%)</b>	14 (16,1)	8 (21,1)	0,503
<b>Dados Laboratoriais</b>			
<b>Cont. Leucocitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	6,66	9,54	0,012
<b>Sódio (mEq/L), mediana</b>	137,00	133,00	0,005
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1,00	1,30	0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,37	1,42	0,102
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,56 ± 0,68	2,04 ± 0,60	<0,001
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	6,04	33,35	<0,001

<b>Bilirubina total (mg/dL), mediana</b>	1,50	2,70	0,131
<b>IL-6 (pg/mL), mediana</b>	11,64	72,23	<0,001
<b>IL-10 (pg/mL), mediana</b>	2,00	3,48	0,002
<b>IL-17 (pg/mL), mediana</b>	1,23	9,10	0,298
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	28 (30,8)	22 (56,4)	0,006
<b>MELD, mediana</b>	13,83	16,39	0,002

---

DP = Desvio padrão; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; T<sub>ax</sub> = Temperatura axilar na admissão; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; MELD = Model for End-stage Liver Disease

Análise de regressão logística para investigar fatores independentemente associados à infecção bacteriana incluiu as variáveis MELD, Child-Pugh C, ACLF na admissão, ascite, sódio, leucócitos totais, PCR, IL-6 e IL-10. Infecção bacteriana diagnosticada nas primeiras 48 horas de internação foi independentemente associada com a presença de ascite (OR 4,809, 95% IC 1,808 – 12,787; P = 0,002), PCR (OR 1,015, 95% IC 1,005 – 1,025; P = 0,004) e IL-6 (OR 1,003, 95% IC 1,000 – 1,005, P = 0,022).

O desempenho da IL-6 e da PCR em prever infecção foi avaliado por curvas ROC (Figura 9). A área sob a curva para IL-6 e para PCR foi de  $0,831 \pm 0,043$  e  $0,763 \pm 0,048$ , respectivamente (P = 0,181). Baseando-se na curva ROC, pontos de corte foram escolhidos para o diagnóstico de infecção bacteriana (Tabela 8). O melhor desempenho geral para a IL-6 foi observado com um ponto de corte de 23 pg/mL. Este valor exibiu acurácia de 76%, sensibilidade de 74%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 58% e valor preditivo negativo de 88%. De forma semelhante, os melhores resultados para a PCR foram observados com um ponto de corte de 15. Este valor exibiu acurácia de 69%, sensibilidade de 71%, especificidade de 69%, valor preditivo positivo de 49% e valor preditivo negativo de 85%.

Figura 9 - Curvas ROC da IL-6 e PCR para o diagnóstico de infecção bacteriana. Curvas ROC da IL-6 (traçado contínuo) e PCR (traçado descontínuo) para o diagnóstico de infecção bacteriana nas primeiras 48 horas de internação em pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda. A área sob a curva para IL-6 e para PCR foi de  $0,831 \pm 0,043$  e  $0,763 \pm 0,048$ , respectivamente ( $P = 0,181$ ).

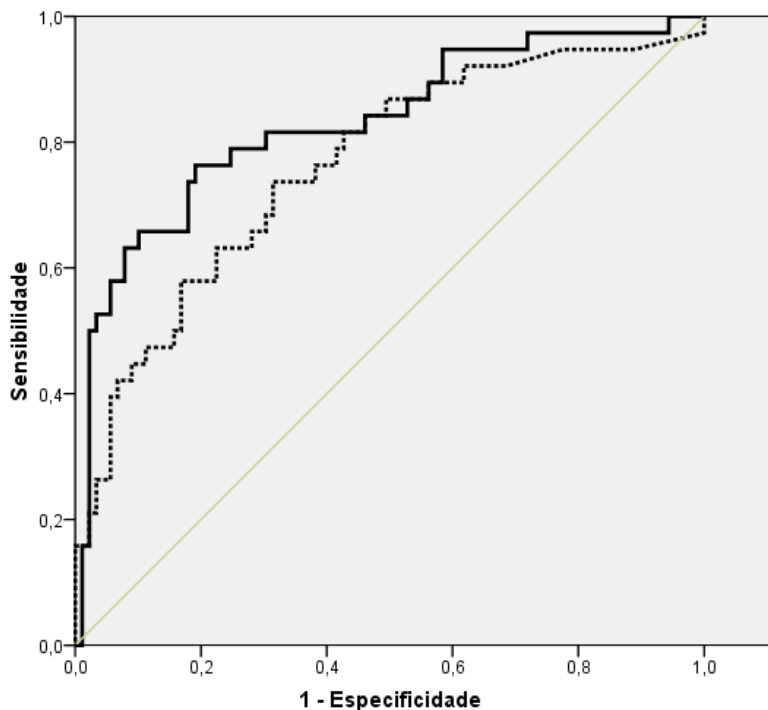


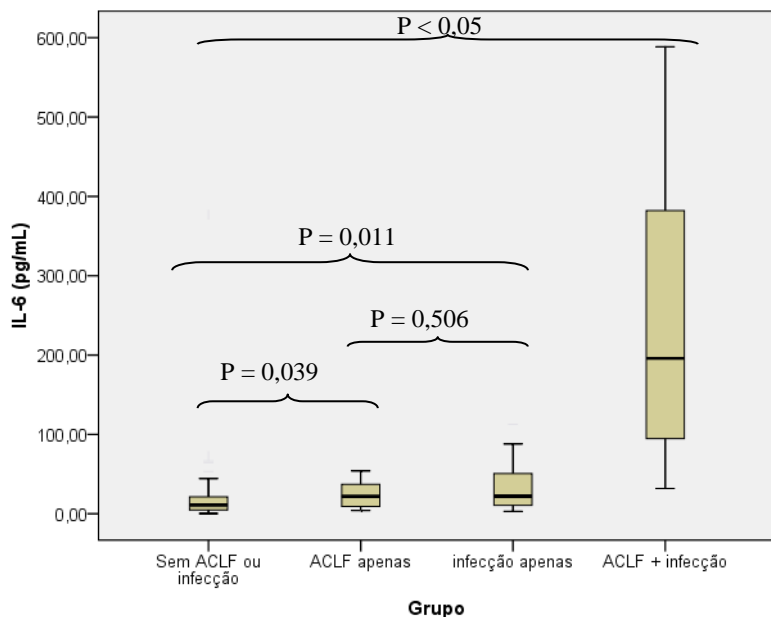
Tabela 10 - Desempenho da IL-6 e da proteína C reativa para o diagnóstico de infecção nas primeiras 48 horas de hospitalização por descompensação aguda da cirrose

	Ponto de corte	Acurácia (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>IL-6</b>	<b>23 pg/mL</b>	<b>76</b>	<b>74</b>	<b>77</b>	<b>58</b>	<b>88</b>
<b>PCR</b>	<b>15 mg/L</b>	<b>69</b>	<b>71</b>	<b>69</b>	<b>49</b>	<b>85</b>

#### 5.6 CONCENTRAÇÕES DE IL-6, IL-10 E IL-17 EM PACIENTES COM ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE:

Trinta pacientes apresentaram ACLF na admissão e outros sete evoluíram com a complicação até o terceiro dia de internação, sendo então avaliados em conjunto. O fator precipitante potencial mais comum foi a infecção bacteriana, presente em 21 pacientes (56,8%). A hemorragia digestiva alta esteve presente em 14 (37,8%) e o etilismo ativo em 17 indivíduos (45,9%). Em 6 pacientes (16,2%) nenhum fator precipitante foi encontrado e em 17 (45,9%), mais de um fator estava presente. As medianas de IL-6 nos pacientes com infecção bacteriana com ou sem ACLF foram significativamente mais elevadas do que nos indivíduos sem nenhuma das duas complicações ( $P < 0,05$ ). Curiosamente, níveis mais elevados de IL-6 também foram observados nos pacientes com ACLF em relação àqueles sem ACLF ou infecção, mesmo na ausência de infecção como fator precipitante (21,97 pg/mL vs. 11,01 pg/mL;  $P = 0,039$ ) (Figura 10). Indivíduos com infecção apenas não apresentaram níveis de IL-6 significativamente diferentes dos pacientes com ACLF apenas (22,14 pg/mL vs. 21,97 pg/mL;  $P = 0,506$ ). Comportamento semelhante foi observado no caso da PCR, com níveis mais elevados nos pacientes com infecção com ou sem ACLF em relação aos pacientes sem nenhuma das complicações ( $P < 0,05$ ), e uma tendência a maiores níveis de PCR naqueles com ACLF apenas em relação aos pacientes sem ACLF ou infecção (13,50 mg/L vs. 5,30 mg/L;  $P = 0,052$ ).

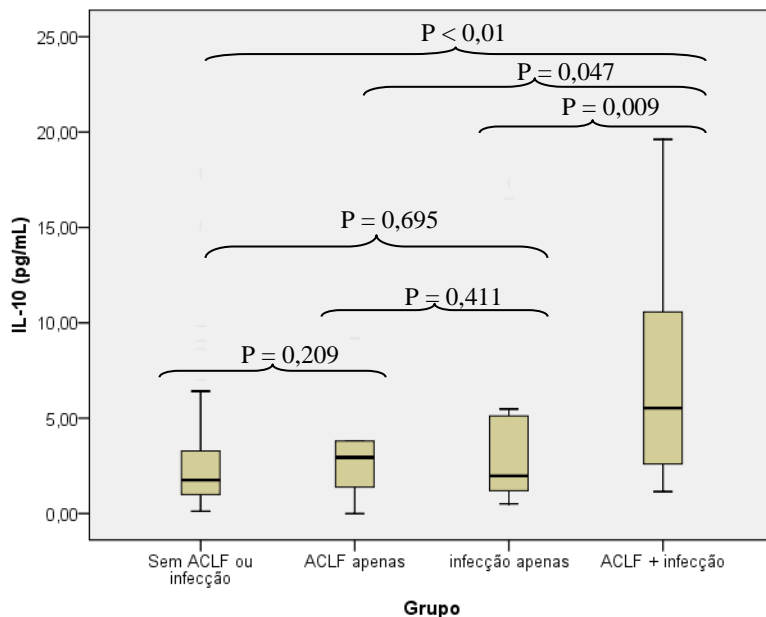
Figura 10 - Níveis de IL-6 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação. As medianas de IL-6 foram de 11,01 pg/mL nos pacientes sem ACLF ou infecção, de 21,97 pg/mL naqueles com ACLF apenas, de 22,14 pg/mL nos com infecção apenas e de 195,88 pg/mL nos pacientes com as duas complicações.



As concentrações de IL-10 foram significativamente mais elevadas nos pacientes que apresentaram ACLF associado à infecção em relação a todos os demais grupos ( $P < 0,05$ ) (Figura 11). Não foram observadas diferenças nos níveis de IL-10 nas demais comparações.

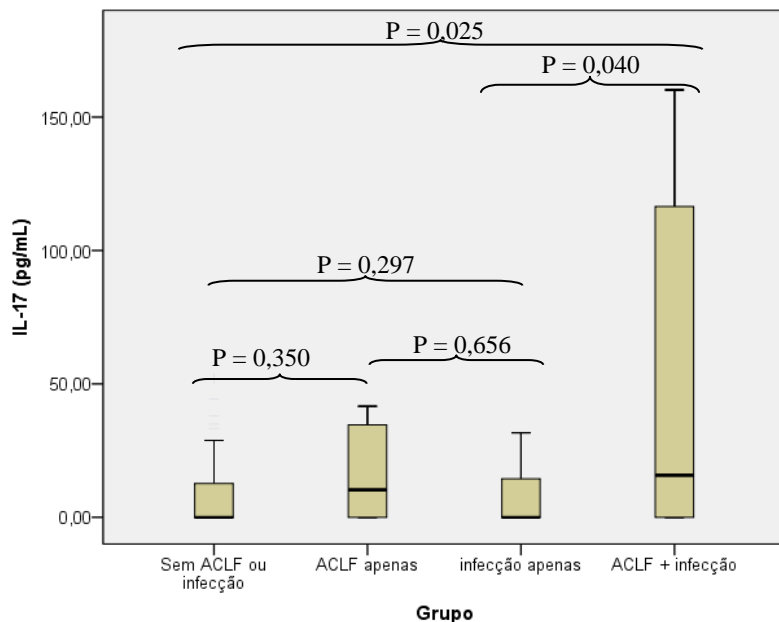


Figura 11 - Níveis de IL-10 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação. As medianas de IL-10 foram de 1,76 pg/mL nos pacientes sem ACLF ou infecção, de 2,95 pg/mL naqueles com ACLF apenas, de 1,98 pg/mL nos com infecção apenas e de 5,53 pg/mL nos pacientes com as duas complicações.



De forma semelhante, os níveis de IL-17 foram significativamente mais elevados nos pacientes com ACLF associada à infecção quando comparados aos pacientes sem nenhuma das complicações ( $P = 0,025$ ) ou com infecção apenas ( $P = 0,040$ ) (Figura 12). Não foram observadas diferenças nas demais comparações.

Figura 12 - Níveis de IL-17 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose de acordo com a presença de infecção e/ou ACLF nos primeiros três dias de internação. As medianas de IL-17 foram de 0,00 pg/mL nos pacientes sem ACLF ou infecção, de 10,32 pg/mL naqueles com ACLF apenas, de 0,00 pg/mL nos com infecção apenas e de 15,72 pg/mL nos pacientes com as duas complicações.



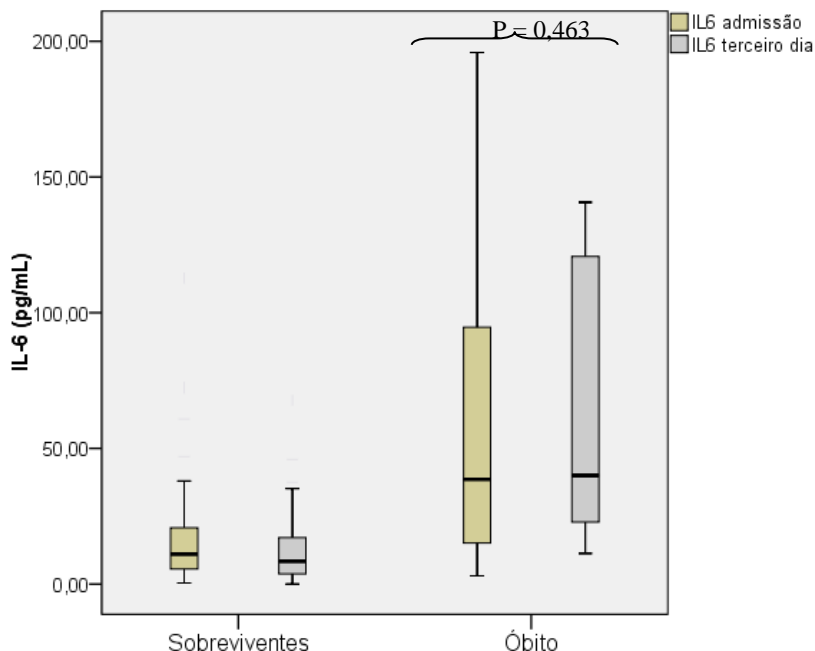
Quando consideramos apenas os 37 pacientes com ACLF nos primeiros três dias de internação, as concentrações de IL-6 não diferiram entre aqueles que evoluíram para óbito até o nonagésimo dia dos demais (54,19 pg/mL vs. 44,24 pg/mL;  $P = 0,371$ ). Foram observados maiores níveis de IL-10 (3,80 pg/mL vs. 2,00 pg/mL;  $P = 0,052$ ) e de IL-17 (15,78 pg/mL vs. 0,00 pg/mL;  $P = 0,034$ ) nos pacientes com ACLF que evoluíram para óbito em relação aos demais.

## 5.7 EVOLUÇÃO NOS NÍVEIS DE CITOCINAS DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS DIAS DE INTERNAÇÃO:

Níveis de citocinas foram avaliados em dois momentos (1º e 3º dia de internação) em 74 pacientes. Os níveis de IL-6 não apresentaram alterações significativas quando comparadas as duas dosagens nos

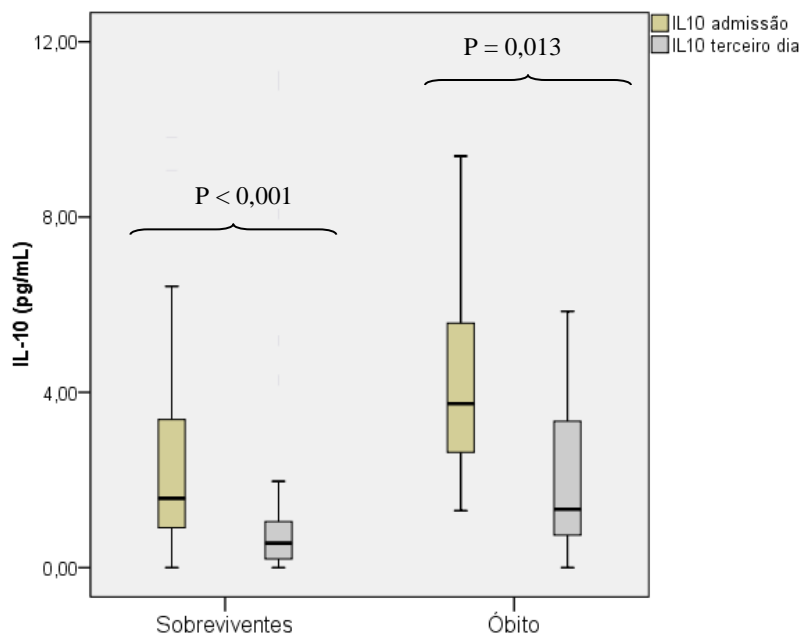
pacientes como um todo (12,31 pg/mL vs. 11,75 pg/mL;  $P = 0,427$ ) e naqueles que evoluíram para óbito em 90 dias (38,59 pg/mL vs. 40,01 pg/mL;  $P = 0,463$ ) (Figura 13).

Figura 13 – Evolução dos níveis de IL-6 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.



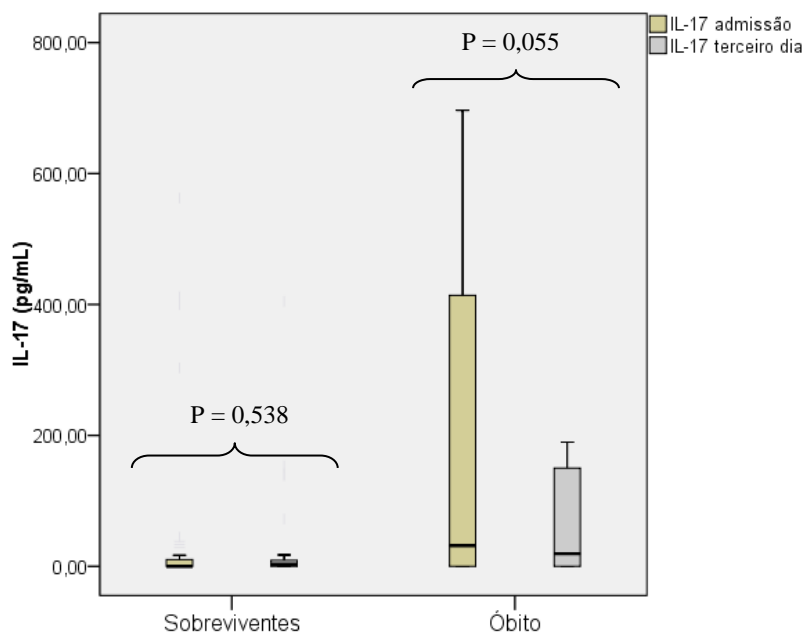
Em relação às concentrações de IL-10, foi observada queda significativa na dosagem de terceiro dia (2,22 pg/mL vs. 0,66 pg/mL;  $P < 0,001$ ). Esse padrão foi observado tanto entre os sobreviventes (1,58 pg/mL vs. 0,56 pg/mL;  $P < 0,001$ ) quanto entre aqueles que evoluíram para óbito (3,74 pg/mL vs. 1,33 pg/mL;  $P = 0,013$ ) (Figura 14).

Figura 14 – Evolução dos níveis de IL-10 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.



Houve uma tendência à aumento dos níveis de IL-17 no terceiro dia (0,62 pg/mL vs. 3,87 pg/mL;  $P = 0,088$ ). Quando avaliados quanto ao desfecho, essa tendência a aumento ficou restrita aos indivíduos que sobreviveram em 90 dias, porém sem diferença estatística (0,00 pg/mL vs. 3,16 pg/mL;  $P = 0,538$ ). De forma contrária, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram tendência à queda nos níveis de IL-17 no terceiro dia (31,67 pg/mL vs. 19,17 pg/mL;  $P = 0,055$ ) (Figura 15).

Figura 15 – Evolução dos níveis de IL-17 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose nos três primeiros dias de internação: comparação entre sobreviventes e óbito em 90 dias.





## 6. DISCUSSÃO:

Na cirrose hepática há uma contínua ativação da resposta inflamatória sistêmica com elevados níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, mesmo na ausência de infecção (48, 53, 58). O papel destas citocinas e da IL-10, uma citocina anti-inflamatória, como marcadores prognósticos e de infecção bacteriana ainda carece de uma melhor compreensão.

No presente estudo foram observados níveis significativamente mais elevados de IL-6, IL-10 e IL-17 nos pacientes cirróticos estáveis em relação aos controles saudáveis. Estes achados corroboram estudos prévios que demonstraram que mesmo cirróticos estáveis e sem infecções apresentaram níveis mais elevados de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias quando comparados a controles saudáveis (58, 65, 83). Em relação à IL-10, os dados são mais escassos porém concentrações mais elevadas desta citocina foram observados na cirrose, especialmente nos pacientes com doença mais avançada (84). Esse desarranjo imunológico, caracterizado por elevação nas concentrações tanto de citocinas anti-inflamatórias quanto pró-inflamatórias, provavelmente está relacionado à endotoxemia crônica, comum nos pacientes com cirrose hepática (85, 86). Um estudo recente demonstrou uma elevação significativa nos níveis de IL-6 e IL-10 após estímulo com lipopolissacarídeo (LPS) tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com cirrose (87). Existem poucos dados sobre o impacto da endotoxemia nos níveis de IL-17, nenhum em cirróticos, no entanto um estudo em ratos demonstrou que a liberação desta citocina pode ser estimulada após indução de endotoxemia pela injeção de lipopolissacarídeos (LPS) da parede bacteriana (88). Esses achados sugerem papel da endotoxemia nos níveis dessas citocinas em portadores de cirrose. Curiosamente, a IL-10 possui propriedades hepatoprotetoras, inibindo a proliferação e fibrose (89) e sua expressão hepática, quando aumentada, está associada a baixos níveis circulantes de IL-10 (90). Isso indica que provavelmente os níveis circulantes mais elevados de IL-10 observados nesse estudo não reflitam uma expressão hepática mais intensa, mas sim eventos relacionados à resposta imune sistêmica.

Como esperado, pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose mostraram níveis significativamente mais elevados de IL-6 e IL-10 em comparação aos cirróticos estáveis e aos controles saudáveis. Um dos motivos é a elevada proporção de pacientes com infecções bacterianas no momento da admissão hospitalar. Resultados

semelhantes foram demonstrados por Wasmuth e cols. que encontraram níveis significativamente mais elevados das mesmas citocinas em um pequeno grupo de pacientes cirróticos hospitalizados com infecção em comparação a cirróticos estáveis (59). Além disso, mesmo na ausência de infecções bacterianas clinicamente aparentes, as complicações da cirrose estão relacionadas a um aumento na translocação bacteriana contribuindo para a elevação das citocinas nos pacientes hospitalizados (91, 92). Em contraste, os níveis de IL-17 foram mais elevados nos pacientes estáveis quando comparados aos hospitalizados. As células T-helper – 17 (Th17) foram descobertas mais recentemente e o significado da IL-17 circulante não está completamente elucidado, especialmente entre pacientes portadores de doenças hepáticas (93). Uma possível explicação para os níveis relativamente baixos de IL-17 entre os hospitalizados seria um possível efeito inibitório das elevadas concentrações de IL-10 sobre as células Th-17 (94). No entanto, novos estudos são necessários para investigar os fatores relacionados à produção/inibição de IL-17 e seu significado clínico em pacientes portadores de hepatopatias avançadas.

No grupo de portadores de cirrose estável os níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 se relacionaram a vários parâmetros indicativos de maior gravidade da doença hepática na avaliação inicial. Durante o seguimento, eventos hepáticos ocorreram em 22% dos pacientes e foram relacionados a maiores medianas de IL-6 e IL-10. No entanto, na análise de regressão múltipla de Cox, apenas IL-10 foi relacionada de forma independente à menor sobrevida livre de eventos. Estudos prévios já relacionaram os níveis de IL-6 e maior intensidade da disfunção hepática representada pela presença de ascite (58) e classificação de Child-Pugh B/C (53, 65). Além disso, um estudo espanhol que incluiu 72 pacientes cirróticos sem evidências de infecção encontrou relação entre níveis mais elevados de IL-6 e óbito durante o seguimento na análise bivariada (53). No entanto, um estudo dinamarquês mais recente que avaliou 193 pacientes cirróticos estáveis não encontrou associação entre níveis de IL-6 e sobrevida (95). Não foram encontrados estudos investigando a relação entre os níveis de IL-10 e prognóstico em pacientes cirróticos estáveis. Porém, um estudo que incluiu 64 portadores de cirrose estável encontrou níveis mais elevados em pacientes Child-Pugh C (84). Este mesmo estudo demonstrou uma diminuição da expressão de HLA-DR (*human leukocyte antigen*), um receptor de monócitos e macrófagos, em pacientes cirróticos mais avançados, possivelmente mediada pelos níveis elevados de IL-10 em resposta à endotoxemia (84). Esses achados, característicos da “paralisia



imunológica” dos pacientes cirróticos, podem justificar a relação entre IL-10 e pior prognóstico observada no presente estudo.

Nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, as concentrações das citocinas também se associaram a variáveis relacionadas à intensidade da disfunção hepática e a mortalidade em 90 dias na análise bivariada. Entretanto, na análise de regressão logística, apenas a IL-6 juntamente com ascite e MELD foram associados de forma independente à evolução para óbito. Em não cirróticos hospitalizados com quadro de sepse, os níveis de IL-6 são relacionados ao prognóstico (96, 97). Um estudo incluindo 58 cirróticos hospitalizados com quadro de sepse encontrou níveis mais elevados de IL-6 entre aqueles que evoluíram para óbito em 28 dias (98). Resultados semelhantes foram reportados em outro estudo mais recente que investigou a IL-6 em 233 pacientes cirróticos com quadro febril de início recente, e encontrou relação entre níveis mais elevados de IL-6 e evolução para óbito (99). Os dois estudos incluíram populações selecionadas de cirróticos (sépticos ou febris) e não realizaram controle para outras variáveis relacionadas à mortalidade em cirróticos. No presente estudo, pacientes atendidos em unidade de emergência foram incluídos consecutivamente, provavelmente refletindo as características clínicas usuais destes pacientes e permitindo uma melhor extrapolação dos resultados.

No presente estudo, os níveis séricos de IL-6 e IL-10 foram associados à presença de infecção bacteriana na análise bivariada, mas apenas a IL-6 permaneceu associada na análise de regressão logística. O desempenho global da IL-6 foi superior ao da PCR para o diagnóstico da infecção bacteriana. A relação entre IL-6 circulante e infecção na cirrose é conhecida há vários anos. Um estudo Belga da década de 1990 estudou IL-6 em 32 portadores de cirrose e demonstrou que valores acima de 200 pg/mL apresentaram sensibilidade de 100% e especificidade de 89% para sepse (75). Esses resultados foram subsequentemente confirmados por Le Moine e Cols. em um estudo prospectivo com 57 cirróticos descompensados, no qual a IL-6 no mesmo ponto de corte do estudo Belga foi superior à PCR no diagnóstico de infecção (76). As diferenças entre os pontos de corte observados nos estudos anteriores e o valor sugerido no presente estudo provavelmente refletem uma maior gravidade dos quadros infecciosos nos estudos mais antigos. Subsequentemente, níveis elevados de IL-6 circulante foram reportados em pacientes com cirrose e peritonite bacteriana espontânea e outras infecções bacterianas (99-102). Esses achados sugerem que a IL-6 apresenta potencial como marcador

prognóstico e bom desempenho no diagnóstico precoce da infecção bacteriana na cirrose.

A presença de ACLF, mesmo na ausência de infecção bacteriana, foi associada a níveis mais elevados de IL-6 quando comparado àqueles sem ACLF ou infecção. No entanto, níveis mais elevados de IL-10 e IL-17 foram observados apenas nos pacientes com ACLF e infecção. Um estudo alemão que investigou 27 pacientes com ACLF encontrou níveis mais elevados de IL-6 e IL-10 nesses indivíduos quando comparados a indivíduos com cirrose estável (59). Componentes bacterianos podem causar uma resposta inflamatória excessiva resultando em dano tecidual e falência orgânica (103). Uma produção excessiva de moléculas pró-inflamatória foi demonstrada tanto *in vivo* quanto *ex vivo* em animais e pacientes com cirrose (55, 68, 75, 104-108). No entanto, uma proporção significativa dos pacientes com ACLF não apresenta infecções bacterianas clinicamente aparentes. Também nesses casos, uma resposta imune excessiva é a causa mais provável do dano tecidual e falência orgânica. Essa resposta pode ser desencadeada por PAMPs liberados por bactérias que foram eliminadas após translocação pelo lúmen intestinal (109). Além disso, a resposta inflamatória excessiva também pode ser resultado da ativação de RRP por moléculas endógenas (não bacterianas) durante o processo de morte celular (109, 110). Essas teorias são corroboradas pelos achados do presente estudo que indicam *in vivo* uma relação entre resposta inflamatória mais intensa e evolução para disfunção orgânica na cirrose, mesmo na ausência de infecção bacteriana.

Em pacientes com ACLF, níveis mais elevados de IL-10 e IL-17 foram associados a óbito em 90 dias. Em um estudo que incluiu 51 pacientes com insuficiência hepática aguda e 39 cirróticos hospitalizados em unidade de terapia intensiva, a IL-10 demonstrou estar associada à mortalidade em ambos os grupos (67). A IL-10 é parte importante da síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS), que por sua vez está relacionada à desativação funcional de monócitos, imunoparalesia e predisposição a infecções, justificando os achados do presente estudo (111). Com relação a IL-17 existem poucos dados na literatura. Um estudo em pacientes com ACLF relacionado à reativação de hepatite B encontrou um aumento das células Th17 circulantes e da expressão do RNA (Ribonucleic acid) mensageiro da IL-17 nos indivíduos que evoluíram para óbito (52). Ainda que nossos resultados sejam limitados pelo número relativamente pequeno de pacientes, estes achados sugerem papel tanto da resposta pró-inflamatória quanto anti-inflamatória sobre o prognóstico na ACLF.

Quando foram realizadas medidas seriadas das citocinas, as concentrações de IL-10 reduziram nos primeiros três dias de internação, independentemente do desfecho. Entretanto, níveis de IL-17 reduziram de forma significativa apenas nos pacientes que evoluíram para óbito. Existem dados limitados sobre medidas seriadas de interleucinas em pacientes com cirrose, especialmente em relação a IL-17. É possível que as concentrações inicialmente elevadas de IL-17 reflitam a gravidade, porém a manutenção de seus níveis circulantes seja importante para conservação do equilíbrio imunológico durante eventos agudos. Um estudo que investigou o papel da IL-17 sobre a produção *in vitro* de citocinas na sepse grave demonstrou que a IL-17 poderia inibir a liberação exagerada de IL-10 e que ausência de IL-17 teria efeito deletério, especialmente nos estágios tardios da sepse (94). Estes achados podem fornecer pistas sobre o papel do desequilíbrio imunológico durante as descompensações agudas da cirrose, indicando potenciais alvos terapêuticos.

Algumas limitações do presente estudo merecem ser discutidas. Em primeiro lugar, o tempo relativamente curto de seguimento da coorte de pacientes estáveis e, conseqüentemente, o pequeno número de eventos pode limitar a análise dos resultados. De fato, ainda que os dados aqui apresentados indiquem importância da IL-10 sobre o prognóstico de cirróticos estáveis, novos estudos incluindo maior número de indivíduos com tempo mais longo de seguimento são desejáveis antes que conclusões definitivas possam ser tomadas. Em segundo lugar, algumas subanálises de prognóstico, especialmente relacionadas à ACLF, foram realizadas em um número reduzido de indivíduos o que pode limitar a extrapolação dos resultados. Os dados a respeito do papel da resposta inflamatória sistêmica na ACLF ainda não são conhecidos, o que justifica as análises realizadas neste estudo. Entretanto, tais resultados devem ser encarados como preliminares e novos estudos são necessários para esclarecer o papel dos níveis circulantes das citocinas nestes pacientes. Por fim, as medidas seriadas de citocinas foram realizadas com apenas três dias de intervalo. É possível que um intervalo mais longo entre as medidas ou um maior número de aferições oferecesse uma melhor visão dos eventos relacionados à resposta imune durante as descompensações agudas. No entanto, se a intenção é buscar novas ferramentas prognósticas, existe a necessidade que tais instrumentos apresentem bom desempenho para uso precoce durante a hospitalização, permitindo uma rápida identificação dos casos mais graves e que necessitariam de pronta intervenção.



## 7. CONCLUSÃO:

- Os níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 se associaram a variáveis relacionadas à gravidade da cirrose tanto em pacientes estáveis quanto hospitalizados por descompensação aguda;

- Em pacientes cirróticos estáveis em acompanhamento ambulatorial, concentrações mais elevadas de IL-10 se associaram de forma independente à menor sobrevida livre de eventos hepáticos;

- Níveis de IL-6 foram preditores independentes de mortalidade em cirróticos hospitalizados por descompensação aguda;

- Concentrações séricas de IL-6 em pacientes hospitalizados por descompensação aguda foram associadas de forma independente à infecção bacteriana e apresentaram desempenho global superior à PCR para diagnóstico precoce desta complicação;

- A presença de ACLF, mesmo na ausência de infecção bacteriana, foi relacionada a níveis mais elevados de IL-6 quando comparado àqueles sem ACLF ou infecção. Níveis mais elevados de IL-10 e IL-17 foram observados apenas nos pacientes com ACLF e infecção e foram associados a óbito em 90 dias no subgrupo de pacientes com ACLF;

- As concentrações de IL-6 não se alteraram de forma significativa nos primeiros três dias de internação, enquanto os níveis de IL-10 reduziram independentemente do desfecho. Níveis de IL-17 reduziram de forma significativa apenas nos pacientes que evoluíram para óbito.



## 8. REFERÊNCIAS:

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
2. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin liver dis*. 2008;12(4):733-46.
3. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145(2):375-82 .
4. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(5):1983-92.
5. Goncalves PL, Goncalves CS, Pereira FE. Mortality from liver cirrhosis in Espirito Santo State, Brazil. *Cad saude publica*. 2014;30(6):1335-40.
6. Lessa I. [Liver cirrhosis in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely]. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau*. 1996;121(2):111-22.
7. DATASUS. Óbitos por Ocorrência por Região segundo Causo - CID10.2013. Disponível em: [TTP://www2.datasus.gov.br/DATASUS](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS)>. Acesso em 05/01/2015.
8. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver int*. 2014;34(6):844-9.
9. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J clin invest*. 2005;115(2):209-18.
10. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology*. 2014;60(6):2099-108.
11. Parise ER, Oliveira AC, Carvalho L. Cirrose Hepática. In: Mattos AA, editor. *Tratado de Hepatologia*. Rio de Janeiro: Editora Rúbio; 2010. p. 429-37.

12. Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment pharmacol ther.* 2012;36(9):824-32.
13. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
14. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J clin pathol.* 1978;31(5):395-414.
15. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1655-69.
16. D'Amico G. Natural History and Stages of Cirrhosis. In: *Variceal Hemorrhage.* New York, 2014. p. 15-28.
17. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J hepatol.* 2009;50(3):604-20.
18. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J hepatol.* 2012;57(2):458-61.
19. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World j gastroenterol.* 2011;17(18):2273-82.
20. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am fam physician.* 2006;74(5):756-62.
21. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad med j.* 1998;74(870):193-202.
22. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr gastroenterol rep.* 2013;15(2):308.



23. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J hepatol.* 2006;44(1):217-31.
24. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1445-9.
25. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J hepatol.* 2001;34(1):46-52.
26. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am j gastroenterol.* 2000;95(10):2915-20.
27. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin liver dis.* 2008;28(1):110-22.
28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br j surg.* 1973;60(8):646-9.
29. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver int.* 2012;32(9):1407-14.
30. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimen pharmacol ther.* 2014;39(10):1180-93.
31. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J hepatol.* 2015;62(1S):S131-S43.

32. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr opin crit care*. 2011;17(2):165-9.
33. Zamora Nava LE, Aguirre Valadez J, Chavez-Tapia NC, Torre A. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther clin risk manag*. 2014;10:295-303.
34. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 37 e1-9.
35. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver int*. 2015;35(5):1516-23.
36. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J hepatol*. 2014;61:1385-96.
37. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J hepatol*. 2014;60(6):1310-24.
38. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008;47(2):729-36.
39. Cruvinel WM, Mesquita D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema Imunitário - Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-61.
40. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J infect dis*. 2000;182(2):526-33.
41. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Frances R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J hepatol*. 2011;55(3):574-81.

42. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. Granulocyte colony-stimulating factor improves deficient in vitro neutrophil transendothelial migration in patients with advanced liver disease. *Clin diagn lab immunol*. 2002;9(2):433-9.
43. Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, Gassler N, Hellerbrand C, Zerneck A, et al. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PloS one*. 2010;5(6):e11049.
44. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012;55(3):709-19.
45. Perrin D, Bignon JD, Beaujard E, Cheneau ML. [Populations of circulating T lymphocytes in patients with alcoholic cirrhosis]. *Gastroenterol clin biol*. 1984;8(12):907-10.
46. Laso FJ, Madruga JI, Giron JA, Lopez A, Ciudad J, San Miguel JF, et al. Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology*. 1997;25(5):1096-100.
47. Henson PM. Dampening inflammation. *Nat immunol*. 2005;6(12):1179-81.
48. Munoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledo L, Monserrat J, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):411-9.
49. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-17.
50. Gonzalez-Navajas JM, Bellot P, Frances R, Zapater P, Munoz C, Garcia-Pagan JC, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J hepatol*. 2008;48(1):61-7.

51. Yasumi Y, Takikawa Y, Endo R, Suzuki K. Interleukin-17 as a new marker of severity of acute hepatic injury. *Hepatol res* 2007;37(4):248-54.
52. Wang LY, Meng QH, Zou ZQ, Fan YC, Han J, Qi ZX, et al. Increased frequency of circulating Th17 cells in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Dig dis sci*. 2012;57(3):667-74.
53. Giron-Gonzalez JA, Martinez-Sierra C, Rodriguez-Ramos C, Macias MA, Rendon P, Diaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver int*. 2004;24(5):437-45.
54. Attar BM, Moore CM, George M, Ion-Nedelcu N, Turbay R, Zachariah A, et al. Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World j gastroenterol*. 2014;20(9):2374-82.
55. Tazi KA, Quioc JJ, Saada V, Bezeaud A, Lebrec D, Moreau R. Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: possible role of Akt and IRAK-M. *J hepatol*. 2006;45(2):280-9.
56. Acevedo J, Fernandez J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013;58(5):1757-65.
57. Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol lett*. 2010;192(3):387-94.
58. Albillos A, Hera Ad Ade L, Reyes E, Monserrat J, Munoz L, Nieto M, et al. Tumour necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J hepatol*. 2004;40(4):624-31.
59. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J hepatol*. 2005;42(2):195-201.

60. Hynninen M, Pettila V, Takkunen O, Orko R, Jansson SE, Kuusela P, et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock*. 2003;20(1):1-4.
61. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet*. 1994;343(8899):707-8.
62. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J med*. 1999;340(6):448-54.
63. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem j*. 2003;374(Pt 1):1-20.
64. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu rev immunol*. 2001;19:683-765.
65. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103(1):264-74.
66. Di Martino V, Coutiris C, Cervoni JP, Dritsas S, Weil D, Richou C, et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver transpl*. 2015;21(6):753-60.
67. Berry PA, Antoniadou CG, Hussain MJ, McPhail MJ, Bernal W, Vergani D, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver int*. 2010;30(5):733-40.
68. Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27(5):1227-32.
69. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS

continuum in sepsis and predict mortality. *J immunol.* 2006;177(3):1967-74.

70. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver int.* 2012;32(4):603-11.

71. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin liver dis.* 2008;28(1):26-42.

72. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig liver dis.* 2001;33(1):41-8.

73. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54(5):718-25.

74. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S1-12.

75. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1993;104(5):1492-7.

76. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J hepatol.* 1994;20(6):819-24.

77. Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J crit care.* 2015.

78. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J hepatol.* 2012;56(4):908-43.

79. Chow S-C. Sample size calculations for clinical trials. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2011;3(5):414-27.

80. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9603):1915-22.
81. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment pharmacol ther*. 2010;31(5):537-47.
82. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
83. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JJ. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*. 1991;13(2):267-76.
84. Lin CY, Tsai IF, Ho YP, Huang CT, Lin YC, Lin CJ, et al. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J hepatol*. 2007;46(5):816-26.
85. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Arch toxicol*. 2012;86(9):1337-48.
86. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World j hepatol*. 2015;7(3):425-42.
87. Nieto JC, Sanchez E, Roman E, Vidal S, Oliva L, Guarner-Argente C, et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. *World j gastroenterol*. 2014;20(46):17516-24.
88. Bosmann M, Meta F, Ruemmler R, Haggadone MD, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Regulation of IL-17 family members by adrenal hormones during experimental sepsis in mice. *Am j pathol*. 2013;182(4):1124-30.
89. Louis H, Van Laethem JL, Wu W, Quertinmont E, Degraef C, Van den Berg K, et al. Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration, hepatocyte proliferation, and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice. *Hepatology*. 1998;28(6):1607-15.

90. Rachmawati H, Beljaars L, Reker-Smit C, Van Loenen-Weemaes AM, Hagens WI, Meijer DK, et al. Pharmacokinetic and biodistribution profile of recombinant human interleukin-10 following intravenous administration in rats with extensive liver fibrosis. *Pharm res.* 2004;21(11):2072-8.
91. Tsiaoussis GI, Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Triantos CK, Thomopoulos KC. Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications. *World j hepatol.* 2015;7(17):2058-68.
92. Bellot P, Frances R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver int.* 2013;33(1):31-9.
93. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin dev immunol.* 2011;2011:345803.
94. Wu HP, Shih CC, Chu CM, Huang CY, Hua CC, Liu YC, et al. Effect of interleukin-17 on in vitro cytokine production in healthy controls and patients with severe sepsis. *J Formos Med Assoc.* 2015.
95. Wiese S, Mortensen C, Gotze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver int.* 2014;34(6):e19-30.
96. McGuire TR, Reardon NT, Bogard K, Plumb TJ, Bultsma CJ, Nissen SW, et al. IL6 plasma concentrations in patients with sepsis receiving SLED and antibiotics: a predictor for survival. *In vivo.* 2014;28(6):1131-4.
97. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm res.* 2004;53(4):158-63.
98. Chen YY, Lien JM, Peng YS, Chen YC, Tian YC, Fang JT, et al. Lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(2):68-74.



99. Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J crit care.* 2015;30(4):732-8.
100. Wang SS, Lee FY, Chan CC, Lu RH, Chao Y, Lin HC, et al. Sequential changes in plasma cytokine and endotoxin levels in cirrhotic patients with bacterial infection. *Clin sci.* 2000;98(4):419-25.
101. Suliman MA, Khalil FM, Alkindi SS, Pathare AV, Almadhani AA, Soliman NA. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J gastrointest pathophysiol.* 2012;3(5):92-8.
102. Rodriguez-Ramos C, Galan F, Diaz F, Elvira J, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig dis sci.* 2001;46(8):1668-76.
103. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science.* 2012;335(6071):936-41.
104. Deviere J, Content J, Denys C, Vandenbussche P, Schandene L, Wybran J, et al. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology.* 1990;11(4):628-34.
105. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872-82.
106. Moreau R, Barriere E, Tazi KA, Lardeux B, Dargere D, Urbanowicz W, et al. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2002;36(5):1070-8.
107. Tazi KA, Bieche I, Paradis V, Guichard C, Laurendeau I, Dargere D, et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J hepatol.* 2007;46(6):1075-88.

108. Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, Aller M, Farges O, Guimont MC, et al. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2007;46(6):1893-906.
109. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S131-43.
110. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
111. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin chest med*. 2008;29(4):617-25, viii.

**09. APÊNDICE A** – Instrumento de Coleta de dados nos pacientes ambulatoriais

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ENDOTOXEMIA EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

<b>Dados de identificação e contato</b>	
1. Nome:	nome
2. Número do prontuário:	num_pront
3. Data da avaliação: ____/____/____	data_aval
4. Data de nascimento: ____/____/____	data_nasc
5. Telefone residencial: (____)	tel_resid
6. Telefone celular: (____)	tel_celular
7. Outro telefone de contato 1: (____)	tel_contato1
8. Nome da pessoa de contato 1: (____)	nome_contato1
9. Outro telefone de contato 2: (____)	tel_contato2
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato2

<b>Critérios exclusão</b>			
11. Incluído no estudo?	(0) Não	(1) Sim	incluído
12. Motivo da exclusão: (0) Diagnóstico duvidoso de cirrose (1) Diagnóstico de hepatocarcinoma (2) Diagnóstico de infecção atual (3) Uso de interferon nos últimos 30 dias (4) Uso de antibiótico nos últimos 7 dias (5) Limitação da capacidade de compreensão (6) Recusa			motivo_excl

<b>Características sócias demográficas</b>	
13. Idade: ____ anos	idade
14. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino	sexo

15. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador): (0) Branca (1) Parda (2) Negra (3) Amarela (4) Indígena (5) IGN	cor_pele
16. Estado civil: <i>Neste momento o (a) Sr.(a) está?</i> (0) Casado ou morando com companheiro (1) Solteiro (2) Divorciado ou separado (3) Viúvo (4) IGN	estado_civil

<b>Comorbidades</b> <i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i> <b>(complementar com dados do prontuário)</b>				
17. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	has
18. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	diabetes
19. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hiv
20. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	asma
21. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dpoc
22. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	iam
23. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	angina
24. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	avc
25. Colesterol alto	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dislipidemia

26. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	icc
27. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insuf_renal
28. Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipotir
29. Osteoporose ou osteopenia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	osteop
30. Artrite reumatóide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	artrite
31. Lupus	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lupus
32. Depressão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	depressao
33. Tuberculose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	tuberc

<b>Medicações (complementar com dados do prontuário)</b>				
<b><i>O senhor faz uso regular de alguma das medicações abaixo?</i></b>				
34. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	proprano dose_proprano
35. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	espiro dose_espiro
36. Furosemida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	furo dose_furo
37. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lactulose dose_lactulose
38. Norfloxacin	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	norflox
39. Metronidazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	metron
40. Hidroclorotiazida	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hctz
41. Prednisona	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pred

42. Remédio oral para diabetes Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipoglicem qual_hipogl
43. Remédio para pressão alta Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	antihas qual_antihas
44. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
45. Remédio para colesterol alto (estatinas)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	estatinas
<b><i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i></b>				
				med1
				med2
				med3
				med4
				med5
				med6
				med7
				med8

<b>Hábitos de vida – Consumo de álcool</b>	
46. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 52 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 48 (2) Ainda bebo – continue abaixo	etilismo
<b>Etilismo atual</b>	
47. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos	dur_etilismoat u
48. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas?	freq_etilismoat u

(0) Menos que uma vez ao mês (1) Uma vez ao mês (2) Duas vezes ao mês (3) Uma vez por semana (4) Duas vezes por semana (5) Três vezes por semana (6) Quatro vezes por semana (7) Cinco vezes por semana (8) Seis vezes por semana (9) Todos os dias (10) NSA (99) IGN	
49. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: ( ) Cerveja; volme em ml _____ ( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____ ( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	dose_alcoolatu
<b>Etilismo prévio</b>	
50. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	tempo_abst
51. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	dur_etilismoprev
52. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana (5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana	freq_etilismoprev

(9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN	
53. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: ( ) Cerveja; volme em ml _____ ( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____ ( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	dose_alcoolprev

<b>Hábitos de vida – Tabagismo</b>				
54. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta nº 62 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta nº 59 (2) Ainda fumo – continue abaixo			tabagismo	
<b>Tabagismo atual</b>				
55. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar? _____ anos			tempo_tabagatu	
56. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros			cigar_diaatu	
<b>Tabagismo prévio</b>				
57. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____			tempo_sem fumo	
58. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar? _____ anos			tempo_tabagprev	
59. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia? _____ cigarros			cigar_diaprev	
<b>Tabagismo para escore de Framingham</b>				
60. O Sr. Fumou	(0)	(1)	(9)	cigar_framing



algum cigarro no último mês?	Não	Sim	IGN	
------------------------------	-----	-----	-----	--

<b>Complicações prévias da cirrose hepática</b> <i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i> <b>(complementar com dados do prontuário)</b>				
61. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	edema_prev
62. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ascite_prev
63. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	paracent_prev
64. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_prev
65. Internação por confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_prev
66. Internação por infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pbe_prev
67. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	interna_prev
68. Data primeira internação (mês/ano): _____/_____/_____				data_primintern
69. Data última internação (dia/mês/ano): _____/_____/_____				data_ultintern

### **Infecção atual**

#### **Informações Clínicas – Atualmente o Sr. Vem sentindo/apresentando (últimos 7 dias)?**

A exclusão ocorrerá de acordo com a avaliação do examinador considerando que queixas comuns e habituais do paciente não necessariamente indicam infecção bacteriana presente. O paciente poderá ser remarcado para nova avaliação após controle do quadro.

70. Febre		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_febre
71. Tosse com expectoração (diferente da habitual)		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_tosse
72. Dor ou ardência para urinar		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_disuria
73. Dor de garganta		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_amigdala
74. Inflamação na pele (examinar)		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_celulite

### História familiar de risco Cardiovascular

*O senhor tem alguém na família (pais ou irmãos) que foram diagnosticados com algumas das doenças abaixo?*

75. Infarto Agudo do Miocárdio		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hf_iam
76. Angina do peito		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hf_angina
77. AVC/derrame		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hf_avc

### Exame Físico

78. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++) (4) Anasarca (++++)	edema_atu
79. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa)	ascite_atu

(3) Grau 3 (ascite importante/tensa)	
--------------------------------------	--

<b>Dados complementares de exame físico</b>				
80. Peso (kg): _____ <b><i>Descontar peso da roupa extra!</i></b>	peso			
81. Altura (cm): _____	altura			
82. Pressão arterial sistólica:	pasist			
83. Pressão arterial diastólica:	padiast			
84. Frequência cardíaca:	fcard			
85. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++	ictericia			
86. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fala
87. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	sono
88. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	desatencao
89. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	flapping
90. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.	encef_atu			

<b>Dados complementares de prontuário</b>
---

Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
91. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_b
92. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_c
93. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alcool_etiol
94. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_ai
95. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cbp
96. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cep
97. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hemocr
98. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	nash
99. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cripto_etiol
100. Outra: _____				outra_etiol
Hepatocarcinoma:				
101. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hcc
Endoscopia digestiva alta:				
102. Data última EDA: ____/____/____				data_eda
103. Varizes esôfago	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	varesof_eda
104. Varizes gástricas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vargastr_eda
105. Gastropatia hipertensiva portal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	gastrop_eda
Hipertensão portal (no caso de ausência de indícios na EDA)				
106. Outros indícios de	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipert_imag

hipertensão portal em exame de imagem (USG/TC/RM)?				
--	--	--	--	--

<b>Diagnóstico de cirrose hepática</b> <b>(Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA <math>\geq 1,1</math> OU exame de imagem sugestivo)</b>	
107. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro	diagn_cirrose
108. Especificar outro critério diagnóstico: _____ _____	outrocrit_cirrose

Exames Laboratoriais					
109. Data da coleta:____/____/____					data_coleta
<b><i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i></b> <b><i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX</i></b> <b><i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i></b>					
Creatinina		ex_crea	Col. Total		ex_coltotal
Uréia		ex_ureia	HDL		ex_colhdl
Hemoglobina		ex_hemogl	LDL		ex_colldl
Hematócrito		ex_hematocr	VLDL		ex_colvldl
Leucometria (n)		ex_leucome	Triglicerídeos		ex_triglicer
Formas jovens (n)		ex_formjv	Ácido úrico		ex_acurico

Neutrófilos (n)		ex_neutrof			
Linfócitos (n)		ex_linfoc			
Monócitos (n)		ex_monoc			
Eosinófilos (n)		ex_eosinof			
Basófilos (n)		ex_basof			
Plaquetas		ex_plaque			
AST		ex_ast			
ALT		ex_alt			
Fosf. Alcalina		ex_falcalina			
Gama-GT		ex_gamagt			
Bili Total		ex_bilitotal			
Bili Direta		ex_bilidireta			
Albumina		ex_albumina			
Ferro		ex_ferro			
Ferritina		ex_ferritina			
Transferrina		ex_transferr			
Ativ.protr.		ex_ativpro			
Tempo protr.		ex_tempopro			
RNI		ex_rni			
Glicemia		ex_glicemia			
Sódio		ex_sodio			
Potássio		ex_potassio			
TTPA (segundos)		ex_ttpaseg			
TTPA (relação)		ex_ttparel			
PCR		ex_pcr			

**10. APÊNDICE B** – Instrumento de Coleta de dados nos pacientes internados – Admissão.

**AValiação de Marcadores Prognósticos em Portadores de Cirrose Hepática Descompensada**

Ficha de Admissão

<b>Dados de identificação e contato</b>				
1. Nome:			id_nome	
2. Número da emergência:			id_emerg	
3. Número do prontuário:			id_pront	
4. Data da internação: ____/____/____ Hora da internação: _____			id_datint	
5. Data da avaliação: ____/____/____ Hora da avaliação: _____			id_dataval	
6. Data de nascimento: ____/____/____			id_datnasc	
7. Telefone residencial: (____)			id_telresid	
8. Telefone celular: (____)			id_telcelular	
9. Outro telefone de contato 1: (____)			id_telcont1	
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)			id_nomecont1	
11. Outro telefone de contato 2: (____)			id_telcont2	
12. Nome da pessoa de contato 2: (____)			id_nomecont2	
13. Paciente da gastro HU	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	id_pctehu

<b>Características sócio-demográficas</b>	
14. Idade: _____ anos	dem_idade
15. Sexo: (2) Feminino (3) Masculino	demsexo
16. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador): (6) Branca (7) Parda (8) Negra (9) Amarela	dem_corpele

(10)	Indígena	
(11)	IGN	

Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
Complementar com dados do prontuário				
17. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_hbv
18. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_hcv
19. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_alcool
20. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_hai
21. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_cbp
22. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_cep
23. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_hemocr
24. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_nash
25. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_cripto
26. Outra: _____				etiol_outra
<b>Hepatocarcinoma:</b>				
27. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiol_hcc



<b>Diagnóstico de cirrose hepática</b> <b>(Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA <math>\geq 1,1</math> OU exame de imagem sugestivo)</b> Complementar com dados do prontuário	
28. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): <ul style="list-style-type: none"> <li>(5) Biópsia hepática mostrando cirrose</li> <li>(6) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose</li> <li>(7) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica</li> <li>(8) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose</li> <li>(9) Outro</li> </ul>	diagn_crit
29. Especificar outro critério diagnóstico: _____ _____	diagn_outcrit

<b>Comorbidades</b> (incluídos dados para cálculo do CirCom) <b><i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i></b> Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
30. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_has
31. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_diabetes
32. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hiv
33. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_asma
34. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dpoc
35. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_iam
36. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_angina

37. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_avc
38. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_icc
39. Insuficiência renal crônica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_irenal
40. Epilepsia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_epilepsia
41. Doença arterial periférica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dcarterial
42. Uso drogas ilícitas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_drogas
43. Câncer metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_metativo
44. Câncer não-metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_naometativo
45. Câncer hematológico (leucemia, linfoma, etc)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hemato

<b>Medicações</b>				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
<i><b>O senhor vinha fazendo uso regular de alguma das medicações abaixo?</b></i>				
46. Propranolol Dose: _____ mg/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_prop med_dosep rop
47. Espironolactona Dose: _____ mg/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_espiro med_doses piro

48. Furosemida Dose: _____ mg/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_furo med_dosef uro
49. Lactulose Dose: _____ ml/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_lact med_dosela ct
50. Norfloxacin Dose: _____ mg/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_nor med_dosen or
51. Omeprazol Dose: _____ mg/d	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_omep med_doseo mep
52. Remédio oral para diabetes Qual? _____ _____	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	med_hipogl med_qualhi pogl
53. Insulina	( 0 ) N ã o	( 1 ) S i m	(9) IG N	insulina
<b><i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i></b>				

	med_out1
	med_out2
	med_out3
	med_out4
	med_out5
	med_out6
<b>Hábitos de vida – Consumo de álcool</b>	
<p>54. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas?</p> <p>(3) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 56</p> <p>(4) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 52</p> <p>(5) Ainda bebo – continue abaixo</p>	et_habito
<b>Etilismo atual</b>	
55. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos	et_duretilatu
<p>56. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Menos que uma vez ao mês</p> <p>(1) Uma vez ao mês</p> <p>(2) Duas vezes ao mês</p> <p>(3) Uma vez por semana</p> <p>(4) Duas vezes por semana</p> <p>(5) Três vezes por semana</p> <p>(6) Quatro vezes por semana</p> <p>(7) Cinco vezes por semana</p> <p>(8) Seis vezes por semana</p> <p>(9) Todos os dias</p> <p>(10) NSA</p> <p>(99) IGN</p>	et_frequetilatu
<p>57. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)</p> <p>Bebida:</p> <p>( ) Cerveja; volume em ml _____</p> <p>( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____</p>	et_dosetilatu

( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	
<b>Etilismo prévio</b>	
58. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	et_tempoabs t
59. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	et_duretilpr ev
60. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana (5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana (9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN	et_freqetilpr ev
61. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: ( ) Cerveja; volme em ml _____ ( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____ ( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	et_dosetilpr ev

<b>Hábitos de vida – Tabagismo</b>	
62. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (3) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62 (4) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59 (5) Ainda fumo – continue abaixo	tab_habito
<b>Tabagismo atual</b>	
63. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar? _____ anos	tab_temptabatu
64. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros	tab_cigardiaatu
<b>Tabagismo prévio</b>	
65. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____	tab_tempsemfumo
66. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar? _____ anos	tab_durtabprev
67. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia? _____ cigarros	tab_cigardiaprev

<b>Complicações prévias da cirrose hepática</b>				
<b><i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i></b>				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
68. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_ascite
69. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_paracent
70. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_hda
71. Confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_encef
72. Infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_pbe
73. Listado para	(0)	(1)	(9)	prev_listatx

transplante?	Não	Sim	IGN	
74. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_interna
75. Data primeira internação (mês/ano): _____/____/____				prev_dataintern

<b>Sinais vitais</b> <b>(primeira anotação do atendimento ou realizado pelo pesquisador na ausência de anotação)</b>	
76. Pressão arterial sistólica:	sv_pasist
77. Pressão arterial diastólica:	sv_padiast
78. Frequência cardíaca:	sv_fcard
79. Frequência respiratória:	sv_fresp
80. Temperatura axilar:	sv_tax
81. Saturação de oxigênio:	sv_sao2
82. FiO <sub>2</sub> : _____ Ar ambiente = 21% Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21 Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara	sv_fio2

<b>Exame físico</b> <b>(realizado pelo pesquisador)</b>				
83. Icterícia: (5) Ausente (6) 1+ (7) 2++ (8) 3+++ (9) 4++++				ef_icter
84. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_fala
85. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_sono
86. Desatenção	(0)	(1)	(9)	ef_desat

	Não	Sim	IGN	
87. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_flapping
88. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (5) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (6) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (7) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (8) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (9) Grau 4 – coma.				ef_encef
89. Glasgow:				ef_glasgow
90. Edema: (5) Ausente (6) Até tornozelo (+) (7) Até joelho (++) (8) Até raiz de coxa (+++) (9) Anasarca (++++)				ef_edema
91. Ascite: (4) Ausente (5) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (6) Grau 2 (moderada não tensa) (7) Grau 3 (ascite importante/tensa)				ef_ascite

<b>Hemorragia digestiva alta (dados adicionais na avaliação de 48 horas)</b> Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
92. HDA presente na admissão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_adm
93. Hematêmese	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_hemat
94. Melena	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_melena

<b>Infecções presentes na admissão (se já diagnosticadas)</b> Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão
---



95. PBE	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pbe
96. Pneumonia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pneum
97. Infecção trato urinário	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_itu
98. Infecção pele	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pele
99. Gastroenterite	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_geca
100. Infecção sem sítio aparente	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_sensitio
101. Outro sítio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_outsitio
102. Especificar outro sítio:				inf_especout
103. Colhidas culturas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_cult

<b>Fator precipitante da encefalopatia</b>				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
No caso de paciente sem encefalopatia marcar o (9)				
104. HDA	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_hda
105. Infecção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_infec
106. Constipação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_constip
107. Benzodiazepínicos	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_bzd
108. Desidratação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desidr
109. Distúrbio eletrolítico	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_eletrol
110. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
111. Desconhecido	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desc

112. Outro fator	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
113. Especificar outro fator precipitante:				encef_outrofat

<b>Medicações já iniciadas no momento da avaliação</b>				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
114. Octreotide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_octr
115. Omeprazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_omep
116. Norfloxacin	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_norfl
117. Ciprofloxacino	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_cipro
118. Ceftriaxone	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_ceftr
119. Lactulose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_lactul
120. Metronidazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_metro
121. Terlipressina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_terlipres
122. Dopamina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_dopa
Dose dopa: _____ mcg/kg/min				pres_dosedopa
123. Noradrenalina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_nora
Dose nora: _____ mcg/kg/min				pres_dosenora

Exames Laboratoriais					
124. Data da coleta:_____/_____/_____				data_coleta	
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i> <i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX</i> <i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>					
Creatinina		ex_crea	Fosf. Alcalina		ex_falcalina
Uréia		ex_ureia	Gama-GT		ex_gamagt

Hemoglobina		ex_hemogl	Bili Total		ex_bilitotal
Hematócrito		ex_hematocr	Bili Direta		ex_bilidireta
VCM		ex_vcm	Albumina		ex_albumina
HCM		ex_hcm	Alfa-feto		ex_alfafeto
CHCM		ex_chcm	Ativ.protr.		ex_ativpro
RDW		ex_rdw	Tempo protr.		ex_tempopro
MPV		ex_mpv	RNI		ex_rni
Leucometria (n)		ex_leucome	Glicemia		ex_glicemia
Formas jovens (n)		ex_formjv	Sódio		ex_sodio
Neutrófilos (n)		ex_neutrof	Potássio		ex_potassio
Linfócitos (n)		ex_linfoc	TTPA (seg)		ex_ttpaseg
Monócitos (n)		ex_monoc	TTPA (relação)		ex_ttparel
Eosinófilos (n)		ex_eosinof	Lactato		ex_lactato
Basófilos (n)		ex_basof	PCR		ex_pcr
Plaquetas		ex_plaque	Col. Total		ex_coltotal
AST		ex_ast	HDL		ex_colhdl
ALT		ex_alt	Triglicerídeos		ex_triglicer
<b>Na urina</b>					
Sódio		ex_sodiour	Proteína (em cruzeiros)		ex_protur
Potássio		ex_potasur	Hemácias (total)		ex_hemur
Creatinina		ex_creatur			



**11. APÊNDICE C** – Instrumento de Coleta de dados nos pacientes internados – Avaliação em 48 hs.

**AValiação de Marcadores Prognósticos em Portadores de Cirrose Hepática Descompensada**

Avaliação de 48 horas

<b>Dados de identificação e contato</b>				
Nome:				
Número da emergência:				
Número do prontuário:				
125. Data da avaliação: ____/____/____ Hora				id_dataval48
da avaliação: _____				
126. Ainda internado?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	id_aindaint

<b>Sinais vitais</b> (anotar a situação no terceiro dia – avaliação de 48 horas)	
127. Pressão arterial sistólica:	sv_pasist48
128. Pressão arterial diastólica:	sv_padiast48
129. Frequência cardíaca:	sv_fcard48
130. Frequência respiratória:	sv_fresp48
131. Temperatura axilar:	sv_tax48
132. Saturação de oxigênio:	sv_sao248
133. FiO <sub>2</sub> : _____ Ar ambiente = 21% Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21 Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara	sv_fio248

<b>Encefalopatia</b> (exame físico realizado pelo pesquisador)				
134. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_fala48
135. Sonolência	(0)	(1)	(9)	ef_sono48

	Não	Sim	IGN	
136. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_desat48
137. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_flapping48
138. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (10) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (11) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (12) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (13) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (14) Grau 4 – coma.				ef_encef48
139. Glasgow:				ef_glasgow48

<b>Ascite (exame físico realizado pelo pesquisador)</b>				
140. Ascite: (8) Ausente (9) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (10) Grau 2 (moderada não tensa) (11) Grau 3 (ascite importante/tensa)				ef_ascite48
141. Fez paracentese	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_para48

<b>Infecções presentes na avaliação de 48 horas (marcar apenas as ausentes na avaliação de admissão)</b> Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
142. PBE	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pbe48
143. Pneumonia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pneum48

144. Infecção trato urinário	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_itu48
145. Infecção pele	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pele48
146. Gastroenterite	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_geca48
147. Infecção sem sítio aparente	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_semsitio48
148. Outro sítio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_outsitio48
149. Especificar outro sítio:				inf_especout48
150. Colhidas culturas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_cult48

<b>Hemorragia digestiva alta – Preencher se HDA presente na admissão e/ou primeiras 48 horas</b>				
Complementar com dados do prontuário e controles de enfermagem				
151. HDA presente nas primeiras 48h	(0) Nã o	(1) Si m	(9) IG N	hda_48h
152. Instabilidade hemodinâmica (PAS < 90 e/ou PAD < 60 mmHg em qualquer momento das 1 <sup>as</sup> 48 horas)	(0) Nã o	(1) Si m	(9) IG N	hda_instab
153. Transfusão de concentrados hemácias	(0) Nã o	(1) Si m	(9) IG N	hda_transf
154. N° unidades transfundidas: _____ —				hda_numtx
155. Octreotide	(0) Nã o	(1) Si m	(9) IG N	hda_octreo
156. Antibiótico profilático (0) Nenhum (1) Norfloxacino				hda_atb





Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
163. Octreotide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_octr 48
164. Omeprazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_ome p48
165. Lactulose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_lact ul48
166. Metronidazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_met ro48
167. Outros antibióticos	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_anti b48
168. Quais antibióticos? (listar abaixo)  _____				pres_qual atb48
169. Terlipressina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_terli pres48
170. Dopamina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_dop a48
Dose dopa: _____mcg/kg/min				pres_dos edopa48
171. Noradrenalina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_nor a48
Dose nora: _____mcg/kg/min				pres_dos enora48
Exames Laboratoriais				
172. Data da coleta: ____/____/____			data_coleta48	
<b>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</b> <b>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX</b> <b>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</b>				
Creatinina	ex_crea48	ALT	ex_alt48	
Uréia	ex_ureia48	Fosf. Alcalina	ex_falcalina48	
Hemoglobina	ex_hemogl48	Gama-GT	ex_gamagt48	
Hematócrito	ex_hematocr48	Bili Total	ex_bilitotal48	
VCM	ex_vcm48	Bili Direta	ex_bilidireta48	
HCM	ex_hcm48	Albumina	ex_albumina48	
CHCM	ex_chcm48	Ativ.protr.	ex_ativpro48	

RDW		ex_rdw48	Tempo protr.		ex_tempopro48
MPV		ex_mpv48	RNI		ex_rni48
Leucometria (n)		ex_leucome48	Glicemia		ex_glicemia48
Formas jovens (n)		ex_formjv48	Sódio		ex_sodio48
Neutrófilos (n)		ex_neutrof48	Potássio		ex_potassio48
Linfócitos (n)		ex_linfoc48	TTPA (seg)		ex_ttpaseg48
Monócitos (n)		ex_monoc48	TTPA (relação)		ex_ttparel48
Eosinófilos (n)		ex_eosinof48	Lactato		ex_lactato48
Basófilos (n)		ex_basof48	PCR		ex_pcr48
Plaquetas		ex_plaque48			
AST		ex_ast48			

**12. APÊNDICE D** – Instrumento de Coleta de dados nos pacientes internados – Avaliação final.

<p align="center"><b>AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA</b></p> <p align="center">Avaliação final (momento da alta ou óbito) – complementar com dados de prontuário e informações do médico assistente</p>
--

<b>Dados de identificação e contato</b>	
Nome:	
Número da emergência:	
Número do prontuário:	
173. Data da avaliação: ____/____/____ Hora	id_datavalfim
da avaliação: _____	

<b>Informações sobre a internação (complementar com dados do prontuário)</b>				
174. Desfecho (0) Alta hospitalar (1) Óbito				int_desfec ho
175. Data da alta ou óbito: ____/____/____				int_datade sf
176. Duração internação: _____ dias				int_durain t
177. Causa do óbito (0) Infecção (sepse) (1) Hemorragia digestiva (2) Síndrome hepatorrenal (3) Outras causas – Especificar: _____				int_causao b  int_outcau sa
178. Internação UTI durante internação?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	int_uti
179. Diagnóstico hepatite alcoólica na internação?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	int_hepalc ool

<b>Disfunção renal na admissão/48 horas (no caso de ausência de outras dosagens de creatinina usar de 48h e Admissão) (completar pela evolução dos exames no sistema)</b>	
180. Creatinina basal = _____  <i>Definido como creatinina basal (em ordem de prioridade):</i> 1º Creatinina ambulatorial dos últimos 7 dias 2º Creatinina mais recente ambulatorial dos últimos 6 meses 3º Creatinina mais baixa de internação dos últimos 6 meses 3º Creatinina de entrada	ira_creabas al
181. Creatinina entrada = _____	ira_creadm is
182. Resultado Cr Admiss – Cr Basal = _____	ira_variaca o
183. Resultado Cr Admiss/Cr Basal=_____	ira_elevaca o
184. Apresentou disfunção renal na admissão/48 horas (conforme critérios AKIN – VER NOTA ABAIXO*) (0) Não (1) Estádio 1 (elevação $Cr \geq 0,3$ mg/dL OU $\geq 1,5$ e $< 2$ vezes o basal) (2) Estádio 2 (elevação $Cr \geq 2$ e $< 3$ vezes o basal) (3) Estádio 3 (elevação $Cr \geq 3$ vezes o basal)	ira_akinad mis
185. Causa provável da disfunção renal na admissão/48 horas (definir por avaliação crítica evolução no prontuário**) <ul style="list-style-type: none"> <li>(0) Pré-renal (melhora com expansão volêmica e/ou tratamento quadro infeccioso)</li> <li>(1) Necrose tubular aguda (ausência de melhora inicial com volume, sem preencher critérios para SHR)</li> <li>(2) Síndrome hepatorenal (se diagnosticado pela equipe e declarado no prontuário)</li> <li>(3) Outras causas –</li> </ul> Especificar: _____ _____	ira_causad mis        ira_outrad mis



<b>Infecções Bacterianas durante a Internação (todas, incluindo aquelas das primeiras 48 horas)</b> <b>(dados do prontuário e exames do sistema)</b>				
194. PBE	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pbefim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_pbedata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_pbedata2
195. Pneumonia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pneumfim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_pneudata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_pneudata2
196. Infecção trato urinário	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_itufim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_itudata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_itudata2
197. Infecção pele	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pelefim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_peledata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_peledata2
198. Diarréia aguda infecciosa	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_gecafim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_gecadata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_gecadata2
199. Infecção sem sítio aparente	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_semsitiofim
Data diagnx1: ____/____/____				inf_semsdata1
Data diagnx2: ____/____/____				inf_semsdata2
200. Outro sítio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_outsitiofim
201. Especificar outro sítio:				inf_especfim
<b>Culturas positivas durante a internação</b> <b>(checar no sistema todas as culturas colhidas e anotar os detalhes)</b>				
<b>Hemocultura</b>				
202. Hemo				inf_hemo1
1. _____				inf_hemo1data
Data hemo 1: ____/____/____				

203. Hemo 2. _____ Data hemo 2: ____/____/____	inf_hemo2 inf_hemo2data
204. Hemo 3. _____ Data hemo 3: ____/____/____	inf_hemo3 inf_hemo3data
205. Hemo 4. _____ Data hemo 4: ____/____/____	inf_hemo4 inf_hemo4data
206. Hemo 5. _____ Data hemo 5: ____/____/____	inf_hemo5 inf_hemo5data
<b>Urocultura</b>	
207. Uro 1. _____ Data uro 1: ____/____/____	inf_uro1 inf_uro1data
208. Uro 2. _____ Data uro 2: ____/____/____	inf_uro2 inf_uro2data
209. Uro 3. _____ Data uro 3: ____/____/____	inf_uro3 inf_uro3data
210. Uro 4. _____ Data uro 4: ____/____/____	inf_uro4 inf_uro4data
211. Uro 5. _____ Data uro 5: ____/____/____	inf_uro5 inf_uro5data
<b>Líquido ascítico</b>	
212. Ascite 1. _____ Data ascite 1: ____/____/____	inf_ascite1 inf_ascite1data
213. Ascite 2. _____ Data ascite 2: ____/____/____	inf_ascite2 inf_ascite2data
214. Ascite 3. _____ Data ascite 3: ____/____/____	inf_ascite3 inf_ascite3data
<b>Escarro</b>	
215. Escarro 1. _____ Data escarro 1: ____/____/____	inf_escar1 inf_escar1data
<b>Secreção</b>	

216. Secreção 1. _____ Data secreção 1: ____/____/____	inf_secre1 inf_secre1data
217. Especificar local secreção:	inf_secrespec
<b>Toxina A e B para <i>C. difficile</i></b>	
218. Data toxina positiva: ____/____/____	inf_clostri

## INSTRUÇÕES

### \*Critério AKIN

- Considerar a Creatinina basal (conforme definido) e a creatinina de entrada. Na ausência de creatinina basal (conforme definido) usar admissão e 48 horas.
- Fazer duas contas:
  - 1ª Cr Admis – Cr Basal: se resultado  $Cr \geq 0,3$  mg/dL tem AKIN
  - 2ª Cr Admis/Cr Basal: classificar AKIN conforme resultado
    - Estádio 1 (resultado  $\geq 1,5$  e  $< 2$ )
    - Estádio 2 (resultado  $\geq 2$  e  $< 3$ )
    - Estádio 3 (resultado  $\geq 3$ )
- Se o resultado da 1ª conta der  $< 0,3$ , mas o da 2ª conta der  $\geq 1,5$  = considerar AKIN e classificar o estágio normalmente

### \*\*Causa da disfunção renal

- Pré-renal é a causa mais comum. Se ocorrer reversão da disfunção durante a internação sem a administração dos esquemas terapêuticos para SHR (albumina + terlipressina OU albumina + noradrenalina), considerar como pré-renal. A reversão com o uso apenas da albumina confirmará o diagnóstico de pré-renal e não SHR.
- Consideraremos SHR quando diagnosticado pela equipe da gastro que segue os critérios do guideline de ascite da EASL (definir o diagnóstico conforme declarado no prontuário e conversar com o residente responsável pelo caso).
- Outras causas, apenas se diagnosticadas durante a internação. A NTA pode resolver com o tempo e o diagnóstico vai depender da pesquisa de Na urinário (elevado), FeNa, USG rins e vv.urinárias normal, etc). Definir pelo prontuário.



**\*\*\*Outras alterações renais**

- Considerar elevações em relação ao basal. Alterações nesses casos que aconteceram após o terceiro dia naqueles sem disfunção renal na entrada. Naqueles com disfunção renal na entrada (até 48 horas), considerar a avaliação após o retorno ao basal (ou seja, uma nova piora). Graduar conforme os critérios AKIN:

- Checar no sistema dia a dia as creatininas (exames após o terceiro dia). Se ocorrer disfunção renal (primeira ou recorrência), estadiar conforme os critérios AKIN.

**Infeções**

- Anotar todas as complicações infecciosas apresentadas durante a internação. Se apresentar uma PBE, marcar sim no campo da PBE e colocar a data do diagnóstico. Se tiver apresentado 2 PBEs, preencher o outro campo de data também com a data do segundo diagnóstico.



**13. APÊNDICE E** – Instrumento de Coleta de dados nos pacientes internados – Avaliação 30 e 90 dias.

**AValiação de Marcadores Prognósticos em Portadores de Cirrose Hepática Descompensada**

Avaliações após a alta

<b>Dados de identificação e contato</b>
Nome:
Número da emergência:
Número do prontuário:
215. Avaliação referente a internação do dia: ____/____/____

**AValiação de 30 Dias**

216. Data da avaliação: ____/____/____				ava_data30
217. Óbito	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ava_obito30
218. Data do óbito: ____/____/____				ava_dataob30
219. Causa do óbito (segundo informações do contato telefônico) (0) Não sabe especificar (1) Infecção (sepse) (2) Hemorragia digestiva (3) Síndrome hepatorenal (4) Outras causas – Especificar: _____				ava_causaob30  ava_outcaus30
220. Nova internação no período	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ava_int30
221. Hospital da nova internação: _____				ava_hosp30
222. Motivo da nova internação (segundo informações				ava_int30

do contato telefônico)	mot
(15) Ascite	
(16) PBE	
(17) Hemorragia digestiva	
(18) Encefalopatia hepática	
(19) Outras infecções	
(20) Não sabe	ava_int30o
(21) Outro	ut
motivo: _____	
_____	

### AVALIAÇÃO DE 90 DIAS

223. Data da avaliação: ____/____/____				ava_data90
224. Óbito	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ava_obito90
225. Data do óbito: ____/____/____				ava_dataob90
226. Causa do óbito (segundo informações do contato telefônico) (0) Não sabe especificar (1) Infecção (sepsis) (2) Hemorragia digestiva (3) Síndrome hepatorenal (4) Outras causas – Especificar: _____ _____				ava_causaob90       ava_outcaus90
227. Nova internação no período	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ava_int90
228. Hospital da nova internação: _____				ava_hosp90
229. Motivo da nova internação (segundo informações do contato telefônico) (0) Ascite (1) PBE (2) Hemorragia digestiva				ava_int90mot

<p>(3) Encefalopatia hepática (4) Outras infecções (5) Não sabe (6) Outro motivo: _____ _____</p>	<p>ava_int90o ut</p>
---	--------------------------



## 14. ANEXO A – Certificado de Aprovação no Comitê de Ética (CEP)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584 GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

**PROCESSO:** 1822      **FR:** 402205

**TÍTULO:** AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

**AUTOR:** Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Buzaglo Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

\_\_\_\_\_  
Coordenador do CEPSH UFSC





## **15. ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP**

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

### **PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM  
PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:  
IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

**Pesquisador:** Leonardo de Lucca Schiavon

**Instituição:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Versão:** 2                    **CAAE:** 01062212.4.0000.0121

### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Número do Parecer:** 28074

**Data da Relatoria:** 28/05/2012

#### **Apresentação do Projeto:**

O objetivo do presente estudo é estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais. Será realizado um estudo de coorte prospectivo que incluirá consecutivamente indivíduos portadores de cirrose hepática em acompanhamento ambulatorial. O tamanho da amostra é estimado em 170 pacientes. Espera-se identificar marcadores prognósticos em portadores de cirrose e também uma melhor compreensão da interação entre os aspectos metabólicos e variáveis relacionadas à inflamação e disfunção endotelial nestes pacientes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral

Estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais.

#### Objetivos Específicos

- Estimar a incidência de complicações da cirrose, taxa de internações hospitalares e mortalidade por causa hepática em seis meses;
- Estimar a prevalência e significado da desnutrição protéico-calórica em cirróticos;
- Estimar a prevalência da resistência insulínica em cirróticos, relacionando a sua presença a variáveis relacionadas ao estado nutricional, inflamação crônica e disfunção endotelial;
- Estudar os níveis séricos de adiponectina em cirróticos, investigando seu papel no prognóstico e o impacto das características nutricionais sobre a concentração sérica destes marcador;
- Investigar a prevalência e significado das alterações nos níveis de vitamina D, PTH e cálcio em portadores de cirrose hepática;
- Estudar o significado dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes portadores de cirrose hepática acompanhados ambulatorialmente;
- Estudar os níveis séricos de citocinas relacionadas à resposta inflamatória (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\gamma$  e VEGF) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica;
- Investigar os níveis séricos de marcadores de disfunção endotelial (fator de Von Willebrand, E-selectina, Pselectina, Ativador do plasminogênio tecidual) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos aos participantes são aqueles relacionados a coleta de sangue por punção venosa.

No Relatório da Pesquisa consta que não há benefícios direto para o participante. Entretanto, são apontados possíveis benefícios quanto ao tratamento da cirrose hepática.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa está bem elaborado, justifica e fundamenta a investigação. As questões éticas estão discutidas e contemplam as exigências da Resolução CNS n. 196/96.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos: Projeto de Pesquisa; Folha de Rosto da CONEP; Declaração de anuência da instituição onde serão coletados os dados; TCLE; Resposta ao parecer anterior do Comitê de Ética.

- Na Resposta ao parecer anterior do Comitê de Ética, o pesquisador responsável - Leonardo de Lucca Schiavon - informa que o Regulamento correspondente ao Protocolo de Desenvolvimento do banco de material biológico humano, exigido pela Resolução CNS nº 441/2011, não foi anexado porque a Direção Geral do Hospital Universitário não respondeu a solicitação para implantação de tal regulamento feita pelo pesquisador no ano de 2010. Assim, o pesquisador optou por reformular o Projeto de Pesquisa e os demais documentos retirando a proposta da criação do biobanco e reapresentou o projeto ao Comitê de Ética. Ressalta-se que a criação do biobanco é relevante para as pesquisas na área visto que permitiria novas análises e novas pesquisas, minimizando os custos e o desconforto para os sujeitos envolvidos.

- O TCLE está redigido de forma adequada e esclarece os sujeitos da pesquisa nos termos exigidos pela Resolução CNS n. 196/96.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Situação do Parecer:**

Aprovado

FLORIANOPOLIS, 28 de Maio de 2012

-----

Assinado por:

Washington Portela de Souza